

Starting material

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-21679

⑥ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 313/12

識別記号

庁内整理番号  
7169-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)2月8日

発明の数 7  
審査請求 未請求

(全 38 頁)

⑭ ジベンツ [b,e] オキセピン化合物

① 特 願 昭56-119373

② 出 願 昭56(1981)7月31日

⑦ 発 明 者 ジョシユア・ロカツチ  
カナダ国ケベック・チヨムディ  
ーラヴアル・カンタベリー・ブ  
レイス416

⑧ 発 明 者 エドワード・ジェー・クラゴー  
・ジュニヤ  
アメリカ合衆国19446ペンシル  
ヴァニア・ランスデール・オー

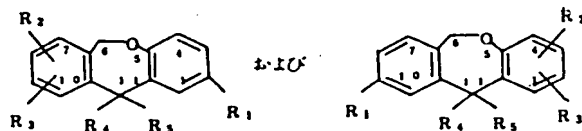
ク・テラス・ドライヴ2211  
② 発 明 者 クラレンス・エス・ルーニー  
アメリカ合衆国19490ペンシル  
ヴァニア・ウオーセスター・ヒ  
ツコリー・ヒル・ドライヴ2902  
④ 出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・  
インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国ニュージャージー  
イ・ローウエイ・イースト・リ  
ンカーン・アヴェニュー126  
④ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外3名

明 細 書

1. 発明の名称 ジベンツ [ b , e ] オキセピ  
ン化合物

2. 特許請求の範囲

1 構造式:



〔式中 R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が 8 および 9 位または 2 および 3 位の隣接炭素原子に

ある場合、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は一緒に結合してメチレンジオキシである。R<sub>4</sub> は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。R<sub>5</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は一緒に結合して = O および = CH-R<sub>7</sub> からなる群から選択されたものである (式中 R<sub>7</sub> は水素およびアリールからなる群から選択されたものである)。R<sub>1</sub> は 5-テトフリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-1, 2, 5-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルまたは -C(=O)-R<sub>8</sub> からなる群から選択されたものである (式中 R<sub>8</sub> は R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が一緒に結合して = O であり、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が水素である場合 R<sub>8</sub> は 5-テト

ラゾリル、カルボキシまたはカルボキサミドでないという条件でヒドロキシ、低級アルコキシ、N, N-ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである。) ]を有する6, 11-ジヒドロジベンツ [b, c] オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩からなる群から選択された化合物。

2 R<sub>1</sub> が低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものであり、R<sub>2</sub> が水素であるおよびR<sub>3</sub> が水素でありR<sub>4</sub> が低級アルキルであるおよびR<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> が一緒に

特許請求の範囲第3項記載の化合物。

7 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルである、R<sub>2</sub> がメチルスルフィニルであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

8 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルである、R<sub>2</sub> がメチルスルホニルであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

9 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルである、R<sub>2</sub> がメトキシであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

10 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルである、R<sub>2</sub> がアミノであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

11 R<sub>1</sub> がカルボキシである、R<sub>2</sub> が水素であるおよびR<sub>3</sub> がメチルである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

12 R<sub>1</sub> がカルボキシであり、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第3項の化合物。

結合してメチレンである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3 R<sub>1</sub> がメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものでありR<sub>2</sub> が水素であるR<sub>3</sub> が水素でありR<sub>4</sub> がメチルである、R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> が一緒に結合してメチレンである、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> が水素であるおよびR<sub>1</sub> が5-テトラゾリルおよびカルボキシからなる群から選択されたものである特許請求の範囲第2項記載の化合物。

4 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルである、R<sub>2</sub> が水素であるおよびR<sub>3</sub> がメチルである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

5 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルであり、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

6 R<sub>1</sub> が5-テトラゾリルである、R<sub>2</sub> がメチルチオであるおよびR<sub>3</sub> が水素である

13 R<sub>1</sub> がカルボキシである、R<sub>2</sub> がメチルチオであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

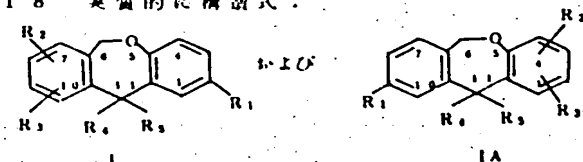
14 R<sub>1</sub> がカルボキシである、R<sub>2</sub> がメチルスルフィニルおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

15 R<sub>1</sub> がカルボキシである、R<sub>2</sub> がメチルスルホニルであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

16 R<sub>1</sub> がカルボキシである、R<sub>2</sub> がメトキシであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

17 R<sub>1</sub> がカルボキシである、R<sub>2</sub> がアミノであるおよびR<sub>3</sub> が水素である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

18 実質的に構造式:



## 特開昭58- 21679 (3)

〔式中  $R_1$  および  $R_2$  は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $N$ -低級アルキルアミノ、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、 $R_3$  および  $R_4$  が8および9位または2および3位の隣接炭素原子にある場合、 $R_3$  および  $R_4$  は一緒に結合してメチレンジオキシである。 $R_5$  は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。 $R_6$  は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。 $R_7$  および  $R_8$  は一緒に結合して、 $=O$  および  $=CH-R_7$  から

なる群から選択されたものである(式中  $R_7$  は水素およびアリールからなる群から選択されたものである)。 $R_9$  は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-4'-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルまたは  $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-R_9$  からなる群から選択されたものである(式中  $R_9$  はヒドロキシ、低級アルコキシ、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、 $N$ -低級アルキルアミノ、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである。)]  
を有する6, 11-ジヒドロジベンツ  
〔b, c〕オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩からなる群から選択された治

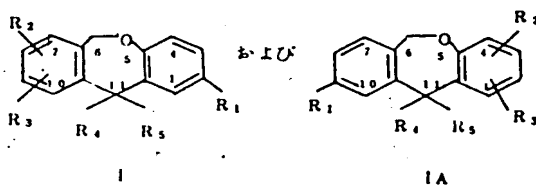
療的に有効な量の化合物を含有する医薬的に使用し得る担体からなる剤の治癒および制御のための医薬処方物。

19  $R_1$  が低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものであり、 $R_2$  が水素である、および  $R_3$  が水素であり、 $R_4$  が低級アルキルであるおよび  $R_5$  および  $R_6$  が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第18項記載の処方物。

20  $R_1$  がメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルおよびアミノからなる群から選択されたものであり、 $R_2$  が水素である、 $R_3$  が水素であり  $R_4$  がメチルである、 $R_5$  および  $R_6$  が一緒に結合してメチレンである、 $R_7$  および  $R_8$  が水素であるおよび  $R_9$  が5-テトラゾリルおよびカルボキシからなる群から選択されたものである特許請求の範囲第19項記

載の処方物。

## 2.1 構造式:



〔式中  $R_1$  および  $R_2$  は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $N$ -低級アルキルアミノ、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルフィニル、低級アルキルスルホニル、およびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものであり、 $R_3$  および  $R_4$  が8および9位または2および3位の隣接炭素原子にある場合、 $R_3$  および  $R_4$  は一緒に結合してメチレンジオキシである。 $R_5$  は水素、ヒ

ドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。R<sub>2</sub>は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒に結合して=Oおよび=CH-R<sub>7</sub>からなる群から選択されたものである(式中R<sub>7</sub>は水素およびアリールからなる群から選択されたものである)。R<sub>1</sub>は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-1, 2-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルまたは $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--R}$ からなる群から選択されたものである(式中R<sub>8</sub>はヒドロキシ、低級アルコキシ、N, N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ低級

群から選択されたものであり、R<sub>8</sub>が水素である、R<sub>1</sub>が水素でありR<sub>3</sub>がメチルである、R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>が一緒に結合してメチレンである、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素であるおよびR<sub>1</sub>が5-テトラゾリルおよびカルボキシからなる群から選択されたものである特許請求の範囲第22項記載の方法。

24 (a) R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>-O-トリル酸を塩化チオニルで処理して対応する酸クロライドを生成し、

(b) 段階(a)の酸クロライドを低級アルコールで処理して対応する低級アルキルエステルを生成し、

(c) 段階(b)のエステルをN-ブロモサクシンイミドで処理して対応する低級アルキルα-ブromo-β-トリルエートを生成し、

(d) 段階(c)の低級アルキルα-ブromo-β-トリルエートをp-ブロモフェノールで処理して対応する低級アルキル-β-(p-ブロモフェノキシメチル)ベンゾエート

アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである)。]を有する6, 11-ジヒドロジベンツ〔b, e〕オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩からなる群から選択された化合物の治療的に有効な量を治療を必要とするヒトおよび温血動物に投与することを特徴とする喘息の治療および制御方法。

22 R<sub>1</sub>が低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびアミノであり、R<sub>2</sub>が水素であるおよびR<sub>3</sub>が水素でありR<sub>8</sub>が低級アルキルであるおよびR<sub>1</sub>、およびR<sub>3</sub>が一緒に結合してメチレンである特許請求の範囲第21項記載の方法。

23 R<sub>1</sub>がメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルからなる

を生成し、

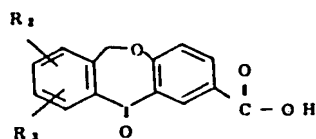
(e) 段階(d)のベンゾエートを加水分解して対応する(p-ブロモフェノキシメチル)安息香酸を生成し、

(f) 段階(e)の安息香酸を三フツ化ホウ素-エーテル複合体の存在下トリフルオロ酢酸無水物で塩化して対応する2-ブromo-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンを生成し、

(g) 段階(f)の2-ブromo-オキセピンをシアン化第一銅で処理して対応する2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンを生成し、そして

(h) 水性塩酸および水酢酸の混合液中段階(g)の2-シアノ化合物を還流して式Ⅱの対応するR<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>-置換6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を生成することを特徴とする式:

特開昭58- 21679(5)



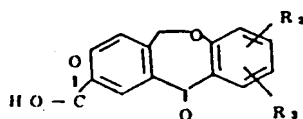
(式中  $R_2$  および  $R_3$  は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、~~低級アルキル~~、アミノ、 $N$ -低級アルキルアミノ、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものである。) を有する 6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ[ $b, e$ ]オキセピンからなる群から選択された化合物の製造方法。

25 (a) オートルイル酸を鉄末の存在下臭

-ジヒドロ-11-オキシジベンツ[ $b, e$ ]オキセピンを生成し、

(g) 段階(f)の9-ブプロモ-オキセピンをシアン化第一銅で処理して対応する9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ[ $b, e$ ]オキセピンを生成し、そして

(h) 段階(g)の9-シアノ化合物を水性塩酸および氷酢酸の存在下で還流して対応する式ⅡAの  $R_2$ 、 $R_3$ -置換6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ[ $b, e$ ]オキセピン-9-カルボン酸を生成することを特徴とする式：



Ⅱ A

素で処理して5-ブプロモ-オートルイル酸を生成し、

(b) 段階(a)のプロモ酸を強酸の存在下、対応するアルキルエステルを生成し、

(c) 段階(b)のエステルをベンゾイルパーオキサイドの存在下  $N$ -ブプロモサクシニミドで処理して対応する低級アルキル  $\alpha$ , 5-ジブプロモ-オートルエートを生成し、

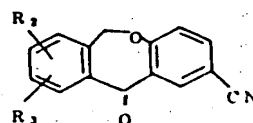
(d) 段階(c)のジブプロモエステルを炭酸カリウムの存在下  $R_2$ 、 $R_3$ -置換フェノールで処理して対応する低級アルキル5-ブプロモ- $\alpha$ -( $R_2$ 、 $R_3$ -置換フェノキシ)-オートルエートを生成し、

(e) 段階(d)のエステルを加水分解して対応する5-ブプロモ- $\alpha$ -( $R_2$ 、 $R_3$ -置換フェノキシ)トルイル酸を生成し、

(f) 段階(e)のトルイル酸をトリフルオロ酢酸無水物および三フツ化ホウ素-エチルエーテル複合体の存在下で燻化して対応する  $R_2$ 、 $R_3$ -置換9-ブプロモ-6, 11-

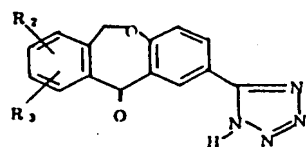
(式中  $R_2$  および  $R_3$  は同一または異なり、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $N$ -低級アルキルアミノ、 $N$ 、 $N$ -ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択されたものである。) を有する 6, 11-ジヒドロ-11-オキシジベンツ[ $b, e$ ]オキセピンからなる群から選択された化合物の製造方法。

26 式：



(式中  $R_2$  および  $R_3$  は下記で定義した通りである。) を有する 2-シアノ-6, 11-

ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕  
オキセピンをアジドナトリウムおよび塩化  
アンモニウムの混合物で処理することを特  
徴とする式：



(式中R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は同一または異なり、  
水素、ハロゲン、ニトロ、~~低級アルキル~~  
アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-  
ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイ  
ル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級ア  
ルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低  
級アルキルスルフィニル、低級アルキルス  
ルホニルおよびトリフルオロメチルからな  
る群から選択されたものである。)を有す  
る6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベ  
ンツ〔b. e.〕オキセピンからなる群から

(式中R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は同一または異なり、  
水素、ハロゲン、ニトロ、~~低級アルキル~~  
アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-  
ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイ  
ル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級ア  
ルキルチオ、トリフルオロメチルチオ、低  
級アルキルスルフィニル、低級アルキルス  
ルホニルおよびトリフルオロメチルからな  
る群から選択されたものである。)を有す  
る6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベ  
ンツ〔b. e.〕オキセピンからなる群から  
選択された化合物の製造方法。

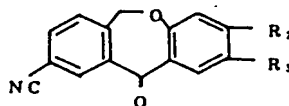
### 3. 発明の詳細を説明

本発明はジベンツオキセピンのような有機  
化学の分野で分類できる物質の新規なそして  
有用な組成物に関するものである。さらに詳  
細には本発明は6, 11-ジヒドロジベンツ  
〔b. e.〕オキセピンの新規な群、かかる化  
合物の製造方法および喘息のようなアレルギー  
性症状の治療および制御にこれらのおよび

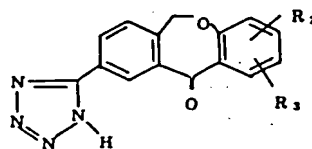
### 特開昭58- 21679 (6)

選択された化合物の製造方法。

27 式：

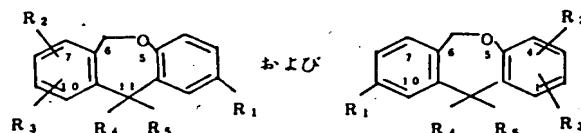


(式中R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は下記で定義した通  
りである。)を有する9-シアノ-6,  
11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ  
〔b. e.〕オキセピンをアジ化ナトリウム  
および塩化アンモニウムの混合物で処理す  
ることを特徴とする式：



関連化合物を使用する方法に関するものであ  
る。

それ故態様を取扱う方法において、本発明  
は構造式：



(式中R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は同一または異なり、  
水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、N-低級  
アルキルアミノ、N, N-ジ低級アルキルア  
ミノ、低級アルカノイル、ヒドロキシ、低級  
アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフル  
オロメチルチオ、低級アルキルスルフィニル、  
低級アルキルスルホニルおよびトリフルオ  
ロメチルからなる群から選択されたものであり、  
R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が8および9位または2およ  
び3位の隣接炭素原子にある場合、R<sub>2</sub>およ

び $R_1$ は一緒に結合してメチレンジオキシである。 $R_2$ は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールチオ、アミノ、ホルムアミドおよびイミダゾリルからなる群から選択されたものである。 $R_3$ は水素および低級アルキルからなる群から選択されたものである。 $R_4$ および $R_5$ は一緒に結合して $=O$ および $=CH-R_6$ からなる群から選択されたものである(式中 $R_6$ は水素およびアリールからなる群から選択されたものである)。 $R_7$ は5-テトラゾリル、3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル、4-ヒドロキシ-4, 3-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルまたは

$$-C(=O)-R_8$$

からなる群から選択されたものである(式中 $R_8$ はヒドロキシ、低級アルコキシ、N, N-ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、カルボキシ低級アルコキシ、アミノ、N-低級アル

キルアミノ、N, N-ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、カルボキシ低級アルキルアミノ、カルボキサミド低級アルキルアミノまたは2-イミノ-3-メチルチアゾリジンからなる群から選択されたものである)。]を有することによつて特徴付けられる異性体6, 11-ジヒドロジベンツ [b, e] オキセピンおよびその医薬的に使用し得る塩の治療的に有効な量を必須の活性成分として含有する単位使用形態の医薬処方物を宿主に投与することからなる治療を必要とする宿主の喘息のようなアレルギー性症状の治療および制御方法という概念にあるように記載することができる。

物質態様の組成物では本発明は $R_1$ および $R_2$ が一緒に結合して $=O$ であり、 $R_3$ および $R_4$ が水素である場合、 $R_5$ が5-テトラゾリル、カルボキシまたはカルボキサミドでないという条件で $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ が本明細書中で定義した通りである

構造式IおよびIAを有することによつて特徴付けられる異性体6, 11-ジヒドロジベンツ [b, e] オキセピンの概念にあるように記載することができる。 $R_1$ が5-テトラゾリル、カルボキシまたはカルボキサミドであり、 $R_2$ および $R_3$ が一緒に結合して $=O$ でありおよび $R_4$ および $R_5$ が水素である化合物は抗炎症剤のように先行技術で知られている(J. Med. Chem. 第21巻、版7、第633~639頁、1978年参照)。かかる化合物は本発明の物質態様の組成物の要素ではない。

本明細書中に使用される用語ハロゲンは塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素を包含する。用語低級アルキルおよび低級アルコキシは使用される時は必ずしも特にことわらない限り、アルキルまたはアルコキシ部分具体例としてメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、エトキシ、プロポキシおよびイソブトキシなど1~4個の炭素原子を有する直鎖および

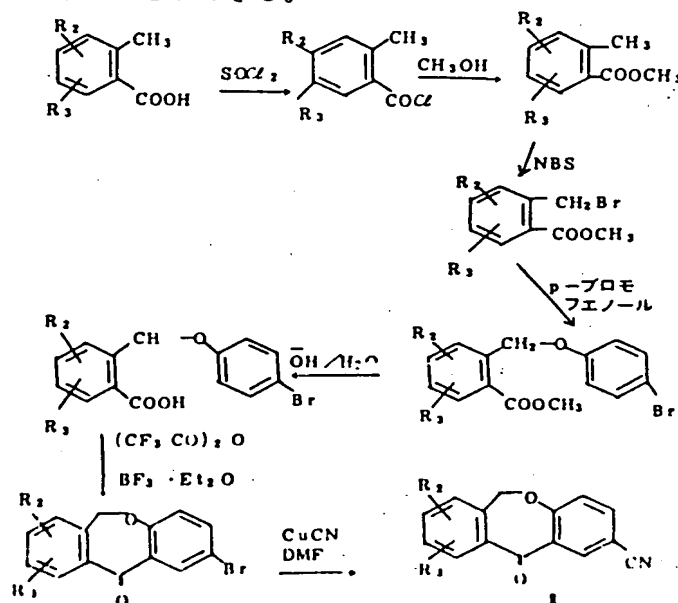
分枝鎖アルキルおよびアルコキシ基を包含する。用語低級アルカノイルは具体例としてホルミル、アセチル、プロパノイルおよびブチリルを包含する1~4個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルカノイル基を包含する。用語アリールは具体例としてオルト-、メタ-およびパラ-低級アルキルフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-ハロフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-ヒドロキシフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-低級アルコキシフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-低級アルカノイルフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-ニトロフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-低級アルキルチオフェニル、オルト-、メタ-およびパラ-トリフルオロメチルフェニルなどのようなフェニルおよび置換フェニルを包含することを意味する。

本発明は上記式IおよびIAのオキセピンがPGF<sub>1n</sub>、PGG<sub>2</sub>、PGH<sub>2</sub>およびTXA<sub>2</sub>

のような収縮性のプロスタグランジンの作用に著しく拮抗するという出願人の発見に基づくものである。プロスタグランジン拮抗物質および生合成阻害剤として作用する本発明のオキセピンの使用はプロスタグランジンおよびプロスタグランジン生合成中間体の過度な収縮作用が生じるアレルギー性喘息のようなアレルギー性症状の変化において治療するために新しい処理方法を提供する。例えば  $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGG}_2$ 、 $\text{TXA}_2$ \* および  $\text{PGH}_2$  は気管支筋の効能のある収縮剤であり、そしてヒトの喘息患者が  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の気管支収縮作用に特に感受性があることはよく知られている。収縮性プロスタグランジンの収縮作用に対する本発明のオキセピンの拮抗作用は標準の薬理技術を用いて試験管内および生体内で確認されている。それ故本発明のオキセピンはヒトおよび哺乳動物の喘息のようなアレルギー性症状の治療および制御するための医薬処方物における必須活性成分として服用単

易に製造される。

このように 2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピン (I) を次の一般反応図式に従って製造することができる。

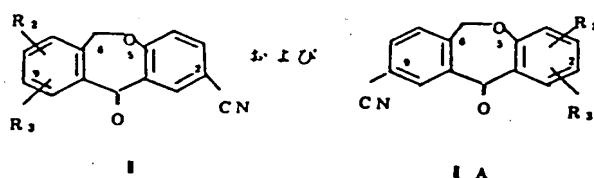


## 特開 58-21679 (B)

位形態に使用することが考えられる。

\*  $\text{TXA}_2$  はトロムボキサン-A<sub>2</sub> として通常使用される略語である。

本発明の新規な 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンは次の構造式：



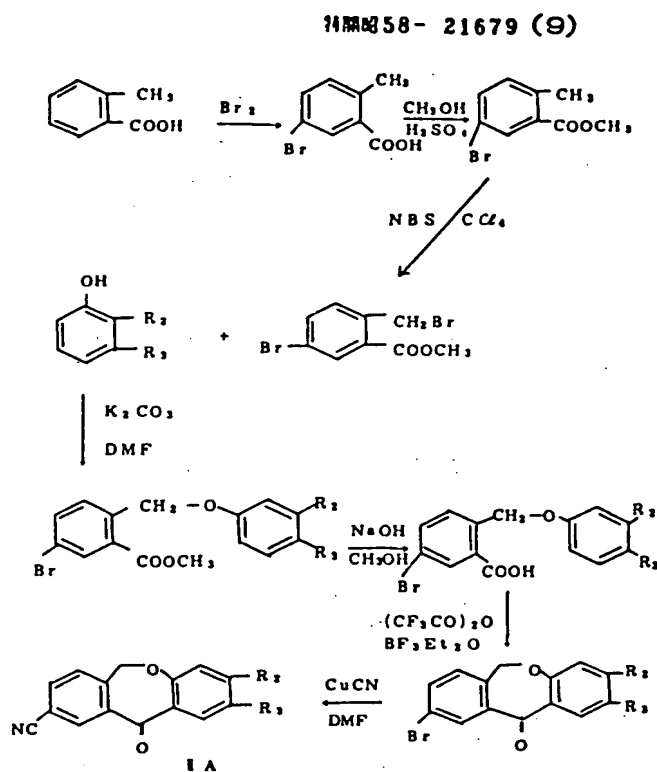
(式中  $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は前に定義した通りである。) を有する 2- (または 9) -シアノ中間体から製造される。これらの 2- (または 9) -シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピン中間体は市販で入手し得るまたは化学文献にすでに十分に記載されている通例の技術によつて製造することができる公知の出発物質から容

式中  $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は前に定義した通りであり、適当に置換された  $\text{R}_2$  および/または  $\text{R}_3$  オール酸を塩化チオニルで処理して対応する酸クロライドを得、次にメタノール (またはあらゆる所望の低級アルカノール) で処理して対応するメチル (または低級アルキル) エステルを得ることによる。次いでエステルを N-ブモサクシイミドで還流して対応するメチル (または低級アルキル) α-ブモ-オトルエートを生成し、p-ブモフェノールと反応して対応するメチル (または低級アルキル) -O- (p-ブモフェノキシメチル) ベンゾエートを得る。この化合物の加水分解は対応する α- (p-ブモフェノキシメチル) 安息香酸を生成する。三フッ化ホウ素-エーテル複合体の存在下、酸をトリフルオロ酢酸無水物での酸化は対応する 2-ブモ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンを生成する。シアノ基は N, N-ジメチルホルム



9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-  
オキシジベニツ〔b. o.〕オキセピン (IIA)  
を次の一般反応図式に従つて製造することが  
できる。

9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-  
オキシジベニツ〔b. o.〕オキセピン (IIA)  
を次の一般反応図式に従つて製造することが  
できる。

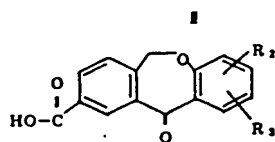
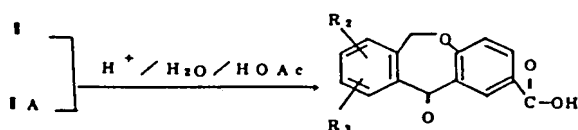


式で R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前に定義した通りであり、O-トールイル酸を鉄末の存在下臭素と反応させて5-ブプロモ-O-トールイル酸を得ることによる。反応混合物から得た生成物は5-ブプロモ異性体がいくらか存在することができるけれども所望の5-ブプロモ異性体が優位である。所望ならば純粋な5-ブプロモ異性体を通常の技術によつて分離することができ、次の段階のための出発物質として純粋な形態で使用することができる。しかしながら分離は不要であり、反応混合物から得られた生成物は通常さらに精製せずに次の段階で使用する。5-ブプロモ酸を次に硫酸のような強酸の存在下メタノール（またはあらゆる所望の低級アルカノール）で処理してメチル（または低級アルキル）エステルを生成し、次に還流下、ベンゾイルパーオキシドの存在下でN-ブプロモサクシニミドで処理してメチル（または低級アルキル）α, 5-ジブプロモ-O-トールエートを生成する。ジブプロモエステ

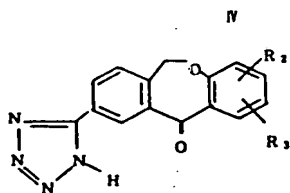
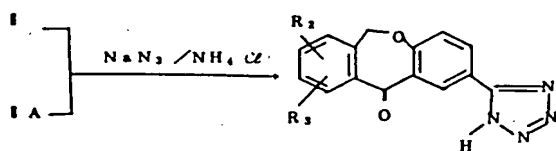
ルを次にジメチルホルムアミドおよび炭酸カリウムの存在下で適当に置換した R<sub>1</sub> および / または R<sub>2</sub>、フェノールと反応させ、対応するメチル（または低級アルキル）5-ブロモ-α-（R<sub>1</sub> および / または R<sub>2</sub>、置換フェノキシ）-ο-ートルエートを得る。メタノールおよび水酸化ナトリウムでのエステル加水分解は酸性化の際遊離酸を生成し、その時トリフルオロ酢酸無水物および三フッ化ホウ素-エチルエーテル複合体の存在下で濃化して対応する 9-ブロモ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. o.〕オキセピンを生成する。シアノ基をジメチルホルムアミドの存在下シアン化第一銅で 9-ブロモ化合物を処理することによつて前に記載したように導入し、式 I A の所望の R<sub>1</sub> および / または R<sub>2</sub>、置換 9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. o.〕オキセピンを得る。

2 - ( 4 と 1 9 ) 位の置換基がカルボキシ

である本発明の新規な6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンは水性塩酸および水酢酸の混合液中式ⅡまたはⅢAの2-(または9)-シアノ中間体を還元することによつて製造する。反応は通常完結に18~160時間を必要とし、式ⅡまたはⅢAの所望の6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピン-2-(または9)-カルボン酸を冷却時反応混合液から回収する。



IA



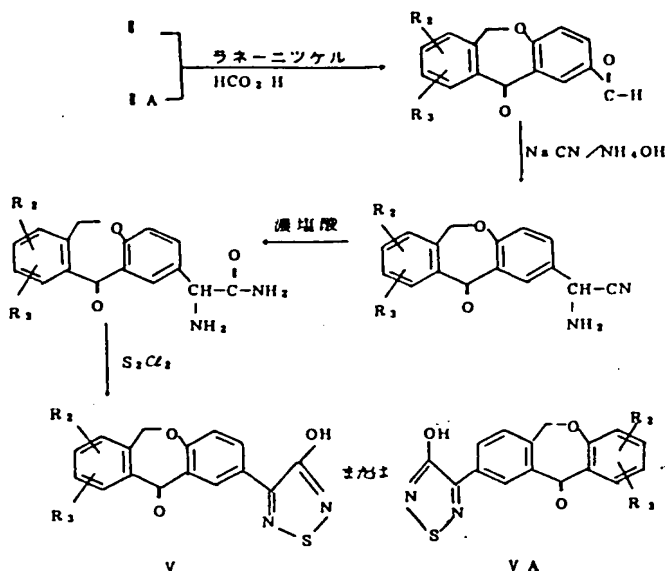
NA

2-(または9)位の置換基が3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イルである本発明のそれらの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンはラネーニツケル合金の存在下、ギ酸中、式ⅠまたはⅡAの2-(または9)-シアノ中間体を還元することによつて製造し、対応

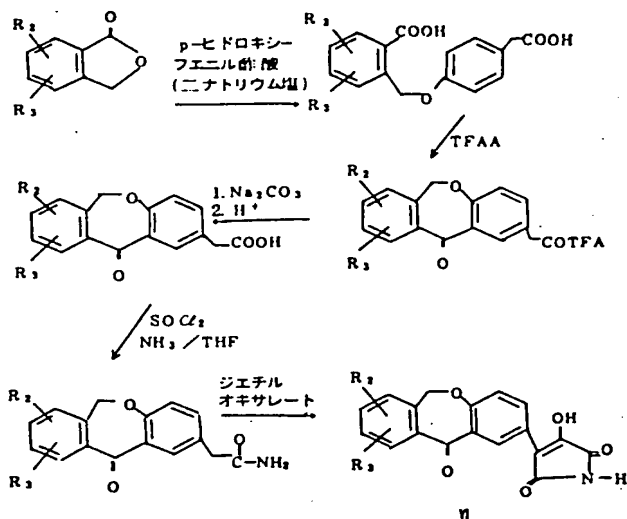
2-(または9)位の置換基が5-テトラゾールである本発明の新規な6, 11-ジヒドロ-11-オキシベンツ〔b. e.〕オキセピンもまた式IまたはIIAの2-(または9)シアノ中間体から製造する。ニトリルをジメチルホルムアミドのような適当な有機溶媒中アジトナトリウムおよび塩化アンモニウムの混合液中で加熱する。過剰反応は還流で行ない、通常完結に4〜30時間が必要とする。過剰の水または過剰の炭酸ナトリウムで希釈し、エチルアセートで抽出した後、水相を酸性化し、式IVまたはIVAの所望の2-(または9)-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキシベンツ〔b. e.〕オキセピンを得る。

する 6, 11-ジヒドロ-1-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピン-2-（または 9）-カルボキサリデヒドを得る。アルデヒド生成物を次にアンモニアで飽和したアルコール性溶媒中および塩化アンモニウムおよび水酸化アンモニウムの存在下シアン化ナトリウムで処理して対応する 2-（または 9）-（2-アミノアセトニトリル）に転化する。反応は通常室温で行なわれ、完結に 8〜16 時間を必要とする。そのように製造したアミノアセトニトリルを濃塩酸で室温において 20〜45 分間処理して対応する 2-（または 9）-（2-アミノアセトアミド）を得、次にジメチルホルムアミド中、一塩化イオウで処理して式 V および VI の所望の 2-（または 9）-（3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル）-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンを得る。この反応順序は次の図式に具体的に示し、最終生成物の 3-ヒドロキシ-1, 2,

5-チアジアゾール-4-イル置換基の位置が適当な2-(または9)-シアノ出発物質の選択に依存することが理解される。



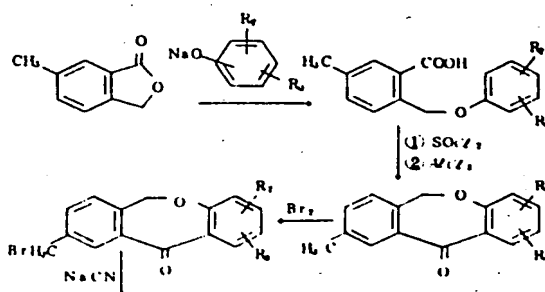
2-位の置換基が4-ヒドロキシ-3-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルである本発明のそれらの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンは次の一般反応図式に従って製造することができる。

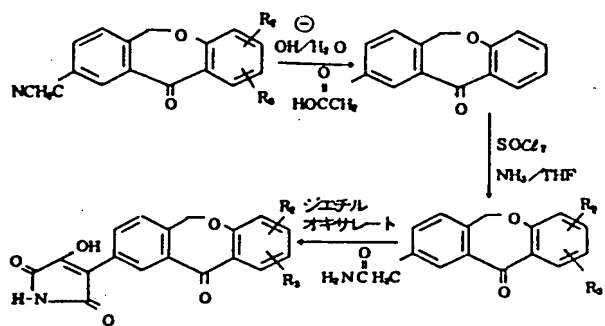


式中、 $R_1$  および  $R_2$  は前に定義した通りであり、適当に置換された  $R_1$  および/または  $R_2$ 、フタライドを p-ヒドロキシフェニル酢酸の二ナトリウム塩で 170~250℃において2~3時間処理して対応する4-(2-カルボキシベンジルオキシ)フェニル酢酸を得ることによる。酸を水性水酸化ナトリウム塩で処理し、混合液を蒸発乾燥して p-ヒドロキシフェニル酢酸の二ナトリウム塩を生成する。フタライドを次に添加し、反応を上記に記載した通り実施する。そのように製造したカルボキシベンジルオキシフェニル酢酸を70~80℃で1~3時間圧力ビン中トリフルオロ酢酸無水物と撹拌することによって環化する。中間体  $R_1$  および/または  $R_2$ 、置換6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピン-2-酢酸トリフルオロ酢酸混合無水物を次に塩基で処理し、酸性化して遊離酸を得る。次に遊離酸を塩化チオニル酸でアンモニアで処理して、対応する

アセトアミドを生成し、カリウム t-ブトキシサイドの存在下ジメチルホルムアミド中ジエチルオキサレートで処理して式 VII の所望の  $R_1$  および/または  $R_2$ 、置換2-(4-ヒドロキシ-3-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンを生成する。

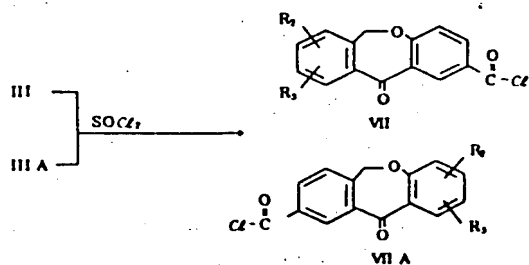
9-位の置換基が4-ヒドロキシ-3-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イルである本発明の6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b. e.〕オキセピンを次の一般反応図式に従って製造することができる。





式中、 $R_1$ 、および  $R_2$  は前に定義した通りであり、6-メチルフタリドを適当に置換された  $R_1$ 、および/または  $R_2$ 、置換ナトリウムフェノレートで190～230℃の温度において0.5～3時間処理することによつて、対応する2-フェノキシメチル-5-メチル安息香酸を得、次に塩化チオニルで処理し、塩化アンモニウムの存在下で還元して、対応する9-メチル-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b,e〕オキセピンを生成

間体として働く。このようにカルボン酸をチオニルハライド、好ましくは塩化チオニルで処理することによつて式(III または IIIA)の2-(または9)カルボン酸を対応する酸ハライド、好ましくは酸クロライドに容易に転化することができる。生成した2-(または9)-ハロカルボニル-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b,e〕オキセピン(即ち、式VII または VIIAの2-(または9)-クロロカルボニル化合物)を次に種々のよく知られている試薬で処理して、所望のエステルおよびアミド誘導体を生成することができる

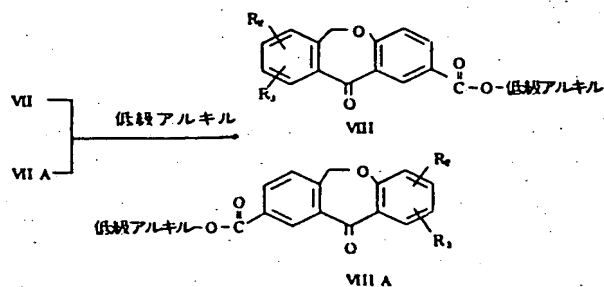


する。次いで9-メチル誘導体を臭素化し、そのように製造したブロモメチル化合物をシアン化ナトリウムで処理して対応する9-シアノメチル誘導体を生成する。この中間体を次に対応する9-酢酸誘導体に加水分解し、塩化チオニルで次にアンモニアによつて処理して既に記載した技術によつて対応する9-アセトアミド誘導体を生成する。次いでアセトアミドをカリウムt-ブトキシライドの存在下、ジメチルホルムアミド中ジエチルオキサレートで処理して式VAの所望の9-(4-ヒドロキシ-Δ<sup>2</sup>-ピロリン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b,e〕オキセピンを生成する。

上記で述べたようなそれらの治療特性の他に、本発明の2-(または9)-カルボン酸誘導体は式IおよびIAの他の  $R_1$ 、置換6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b,e〕オキセピンの製造において価値のある中

従つて具体的には式VIIおよびVIIAのクロロカルボニル化合物を

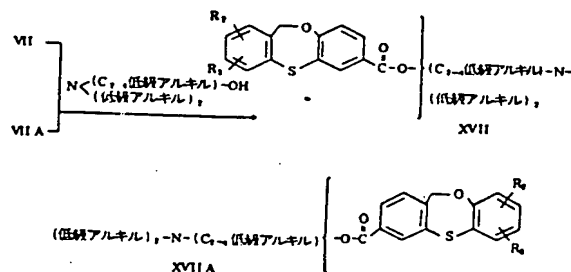
(a) 具体例としてメタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノールおよび2-ブタノールのような低級アルカノールで処理して対応する低級アルキルエステル、VIIIおよびVIII Aを生成することができる。



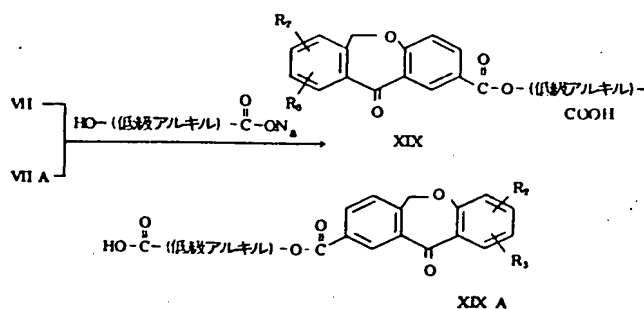
(b) アンモニアで処理して対応するカルボキサミド、IX および IXA を生成することができる。



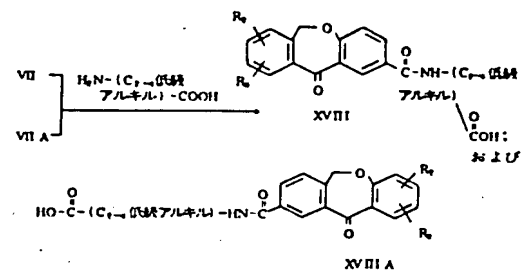
ジ低級アルキルアミノ低級アルキルエステル  
 ル VII および VIIA を生成することができる。



(h) 具体例としてグリシン、アラニンおよびバリンのようなアミノ酸で処理して対応する N-カルボキシ-低級アルキルカルボキサミド XVIII および XVIIIA を生成することができる。



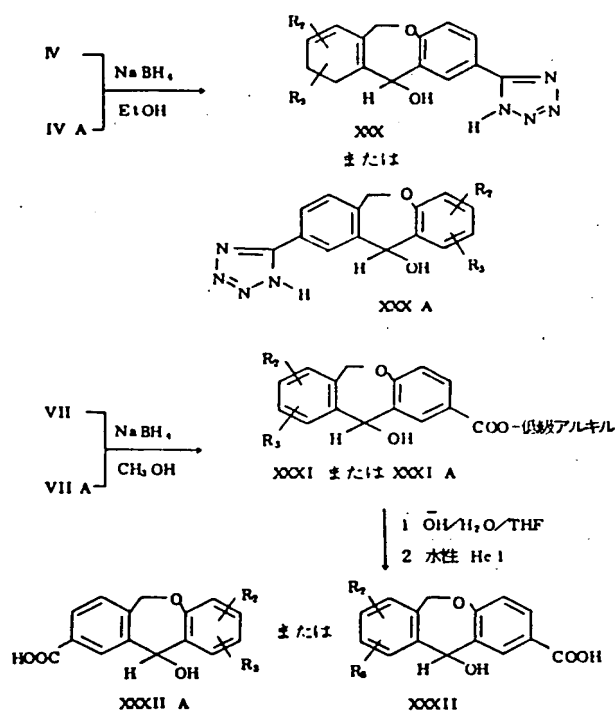
R<sub>1</sub> がヒドロキシであり、R<sub>2</sub> が水素である式 I および IA のそれらの 6, 11-ジヒドロジベンツ〔b,e〕オキセピン (例えば 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンツ〔b,e〕オキセピン) は対応する 11-オキソ化合物 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は前に定義した通りである) を還元剤で処理することによって容易に製造することができる。従つて具体的には式 IV または IVA の 2-(または 9)-(1H-テトラゾール 5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベン



(i) 具体例としてヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ酪酸および D-ヒドロキシプロピオン酸のようなヒドロキシ低級アルカン酸のアルカリ金属塩で処理して、対応するカルボキシ低級アルキルエステル XIX および XIXA を生成することができる。

ツ〔b,e〕オキセピンをエタノールのような適当な有機溶媒中通常室温でナトリウムボロハイドライドで処理することができる。反応混合液を水で希釈し、酸性化した時、所望の 2-(または 9)-(1H-テトラゾール 5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンツ〔b,e〕オキセピン (式 XXX または XXXA) を分離する。同様に式 III または IIIA の 2-(または 9)カルボン酸、好ましくは式 VIII または VIIIA の低級アルキルエステルの形態で、対応する 11-ヒドロキシ化合物に還元することができ、エステル基を加水分解によつて除去して、XXXII または XXXIIA の 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンツ〔b,e〕オキセピン 2-(または 9)カルボン酸を生成することができる。これらの反応は次の図式に具体的に示される。

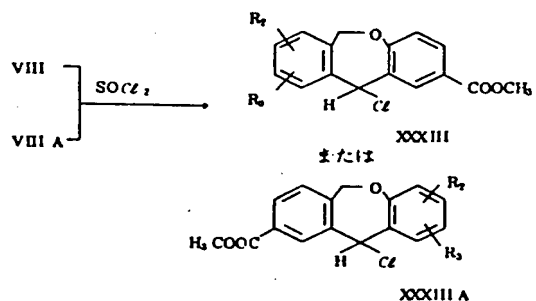
特開昭58- 21679 (15)



上記に記載したように還流下塩化チオニルで処理した際製造された式 I および IA の 11-ヒドロキシ化合物 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, および R<sub>3</sub> は前に定義した通りである) は対応する 11-クロロ化合物に容易に転化され、本発明の他の 11-置換化合物の製造に対する中間体として働く。11-クロロ中間体は分離することができ、次の転化に対する出発物質としてそれ自身使用することができる。しかしながら、所望ならば 11-クロロ中間体をその位置のまま生成することができ、分離せずに次の反応に使用することができる。

従つて具体的には式 III または IIIA の 2-(または 9)-カルボン酸、好適には式 VIII または VIIIA の低級アルキルエステルの形態で、塩化チオニルで還流して対応する 6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンツ〔b, e〕オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを生産することができる。反応は通常 5~20 分で完結し、塩化チオニ

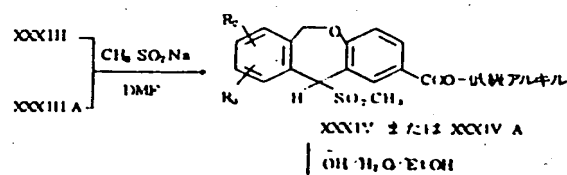
ルを除去した後、生成物 (式 XXXIII または XXXIII A) を得る。

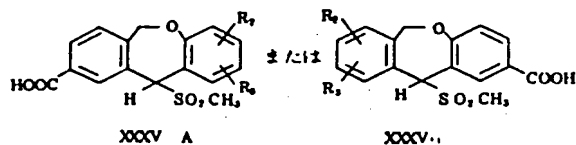


式 I および IA の 11-低級アルキルチオ化合物 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, および R<sub>3</sub> は前に定義した通りである) はナトリウム塩のようなメタンスルフィン酸アルカリ金属塩でジメチルホルムアミド中対応する 11-クロロ中間体を処理することによつて製造することができる。約 1.0 当量過剰の塩を使用し、反応は窒素中で進行する。通常約 3~6 時間を反応を完結するために必要とする。水で希釈した後、生成物

を戸過によつて回収し、通常の再結晶によつて精製する。

従つて具体的には式 XXXIII または XXXIII A の 6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンツ〔b, e〕オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートをジメチルホルムアミド中メタンスルフィン酸ナトリウム塩で処理して対応する 6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンツ〔b, e〕オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレート (式 XXXIV または XXXIV A) を得ることができ、通常の技術によつて加水分解して式 XXXV または XXXV A の遊離酸を得ることができる。

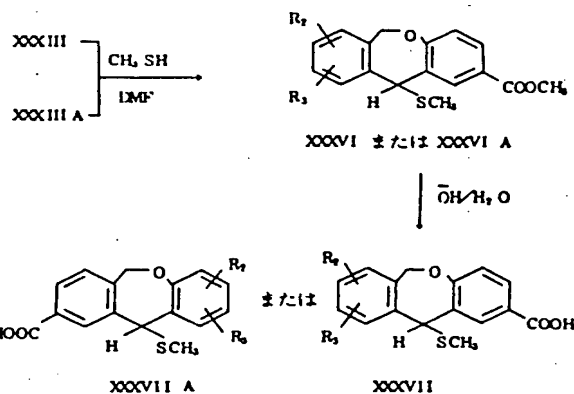




式 I および IA の 11-低級アルキルチオ化合物 ( $R_1, R_2, R_3$  は前に定義した通りである) の製造を低級アルキルチオールでジメチルホルムアミド中対応する 11-クロロ中間体进行处理することによつて達成する。反応は通例室温で進行し、通常完結に 1~3 時間を必要とする。生成物をエーテルに抽出、塩基で洗浄、乾燥および蒸発乾固によつて回収する。

従つて具体的には式 XXXIII または XXXIII A の 6,11-ジヒドロ-11-クロロジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-(または9)-低級アルキルカルボキシレート乾燥ジメチルホルムアミド溶液中メタンチオールで室温において処理して式 XXXVI または XXXVI A の対

応する 6,11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-(または9)-低級アルキルカルボキシレートを得ることができる。通例の加水分解によつてエステルを式 XXXVII または XXXVII A の遊離酸に転化することができる。

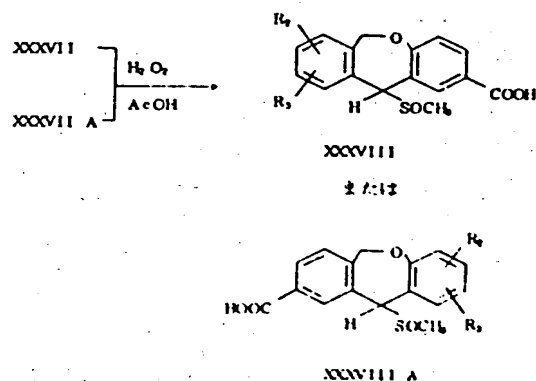


11-アリールチオ誘導体を所望する場合、前述の反応において使用した低級アルキルチ

オールをアリールチオールに置き換えるだけが必要とする。従つて具体的には上記で使した低級アルキルチオールを具体的にはオルト-, メタ-またはパラ-低級アルキル、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキルチオまたはトリフルオロメチルフエニルチオールのようなフェニルチオールまたは環置換フェニルチオールに置き換えることによつて対応する 11-フェニルチオ 11-置換フェニルチオ化合物を得る。

上記で記載した 11-低級アルキルチオ化合物の酸化は式 I または IA の対応する 11-低級アルキルスルフィニル誘導体 ( $R_1$  および  $R_2$  は上記で記載した通りである) を生じる。11-低級アルキルチオ化合物は酢酸のような酸性溶媒の存在下過酸化水素でまたは具体例として *m*-クロロ過安息香酸などを包含するパーオキシ酸のような有機パーオキサイドで酸化することができる。還元剤に対する酸化剤の 1:1 モル比は所望の低級アルキ

ルスルフィニル化合物を製造する。具体的には酢酸溶液中式 XXXVII および XXXVII A の 6,11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-(または9)カルボン酸を 30% 過酸化水素で処理して式 XXXVIII および XXXVIII A の対応する 6,11-ジヒドロ-11-メチルスルフィニルジベンツ〔b,e〕オキセピン-2-カルボン酸を得ることができる。



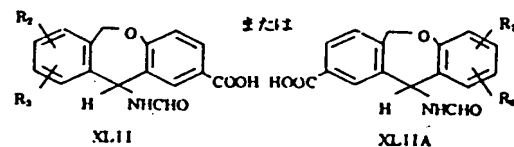
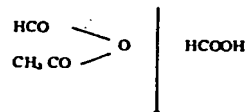
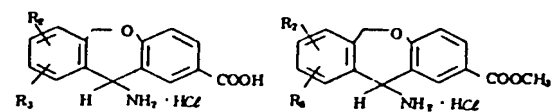
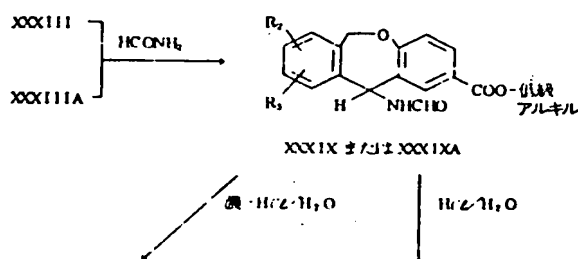


同様な方法で式 I および IA の 11-クロロ中間体 ( $R_1$ ,  $R_2$ , および  $R_3$  は前に定義した通りである) をメタンチオールカリウム塩 (カリウム *tert*-ブトキサイドおよびメタンチオールからその位置で生成される) で、カリウム *tert*-ブトキサイドの存在下、具体例としてメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールなどのような低級アルカノールでおよびイミダゾールで処理して各々式 I および IA の対応する 11-未置換 ( $R_1$ , および  $R_2$  は水素である)、11-低級アルコキシおよび 11-イミダゾール化合物を生成することができる。

式 I および IA の 11-クロロ中間体 ( $R_1$ ,  $R_2$ , および  $R_3$  は前に定義した通りである) もまたホルムアミドで処理して対応する 11-ホルムアミド化合物を得ることができ、次に通例の加水分解に委ねて対応する 11-アミノ化合物を得ることができる。従つて具体的に式 XXXIII または XXXIII A の 6, 11-

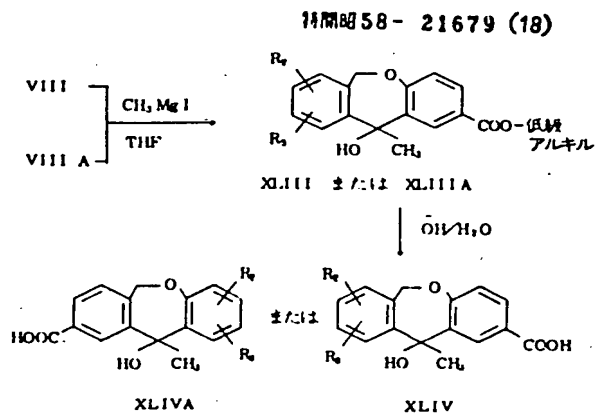
ジヒドロ-11-クロロジベンツ ( $b, c$ ) オキセピン-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートホルムアミドと 100 ~ 120 °C で 2 ~ 4 時間加熱し、冷却し、水で希釈し、*in situ* して式 XXXIX および XXXIX A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンツ ( $b, c$ ) オキセピン-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートを得ることができる。所望されたこれらの化合物の酸加水分解は 11-アミノ化合物を生成する。加水分解が緩かな条件下で実施される場合 (5 ~ 15 % 塩酸のような希水性酸および 35 ~ 50 °C のような中庸温度)、加水分解は式 XL および XLA の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンツ ( $b, c$ ) オキセピン-2- (または 9) -低級アルキルカルボキシレートの形で生成する 11-ホルムアミド基で起こる。さらに激しい条件下では (濃塩酸のような濃縮酸および 80 ~ 100 °C のようなさらに上昇した温度)、

加水分解は式 XLI および XLI A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンツ ( $b, c$ ) オキセピン-2- (または 9) カルボン酸の形で生成するホルムアミド基およびエステル基の両方で起こる。遊離アミノ酸のホルムアミド基の再生はギ酸の存在下遊離アミノ酸をギ酸-酢酸無水物で処理することによつて容易に達成し、式 XLII または XLII A の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミド ( $b, c$ ) オキセピン-2- (または 9) -カルボン酸の形で生成する。



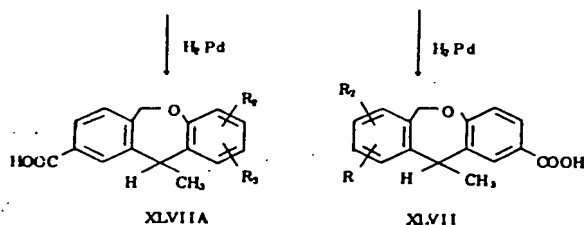
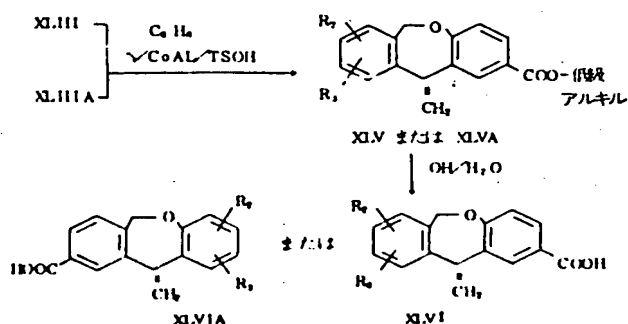
式 I および IA の 11-ヒドロキシ-11-低級アルキル化合物 ( $R_1$ ,  $R_2$ , および  $R_3$  は前に定義した通りである) は対応する 2- (または 9) -カルボン酸、好ましくは低級アルキルエステルで、例えばメチルマグネシウムヨーダイド、エチルマグネシウムブロマイド、イソプロピルマグネシウムヨーダ

イド、プロピルマグネシウムヨーダイド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイドなどのような適当なグリニヤール試薬で処理し、生成低級アルキルカルボキシレートを加水分解することによって製造して遊離酸を生成することができる。従つて具体的には式 VIII または VIII A の 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートをメチルマグネシウムヨーダイドで処理して式 XLIII または XLIIIA の対応する 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシ-11-低級アルキルジベンツ〔b, e〕オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを生成し、次に式 XLIV または XLIVA の対応する 2-(または 9)-カルボン酸を生成することができる。



上記で製造したような 11-ヒドロキシ-11-低級アルキル-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを *p*-トルエンスルホン酸の存在下ベンゼンと加熱して式 I または Ia の対応する 11-アルキリデン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを生成し、加水分解の際、対応する遊離酸を生成することができる。遊離酸の還元は対応する 11-メチル化合物を生成する。従つ

て具体的には式 XLIII または XLIIIA の 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシ-11-メチルジベンツ〔b, e〕オキセピン-2-(または 9)-低級アルキルカルボキシレートを *p*-トルエンスルホン酸の存在下ベンゼンと加熱して式 XLV または XLVA の対応する 11-メチレン誘導体を生成することができ、加水分解して式 XLVI または XLVIA の遊離酸を生成することができそして次に触媒作用で還元して式 XLVII および XLVIIA の対応する 11-メチル誘導体を生成することができる。



式 I および Ia の他の 11-低級アルキリデン化合物 ( $R_1$ ,  $R_2$ , および  $R_3$  は前に定義した通りである) を *tert*-ブチルリチウムの存在下、低級アルキルトリフエニルホスホニウムブロマイドで式 II または IIA の対応する 2-(または 9)-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンツ〔b, e〕オキセピンを処理することによって製造することができる。次に 2-(または 9)-シアノ基を上記に記載した方法によつて 2-(または 9)-カルボン酸、2-(または 9)-テトラゾリルまたは他の所望の  $R_2$  基に転化することができる。低級アルキルトリフエニルホスホ

ニウムプロマイドを環置換低級アルキルフエニルトリフエニルホスホニウムプロマイドに置き換えて対応する11-フエニル低級アルキリデンまたは11-環置換フエニル低級アルキリデン化合物の形を生成する。

上記に特に言及した通り、本発明の新規なオキセピンの医薬的に使用し得る塩もまた本発明の範囲内に包含される。用語、医薬的に使用し得る塩は医薬的に使用し得る無毒性酸から誘導される塩および塩基、例えばアンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、マグネシウムおよびカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、ジメチルアミンおよびトリエタノールアミンのようなモノ-、ジおよびトリ低級アルキルまたは低級アルカノイルアミンから誘導されるアミン塩のような有機塩基の塩、ピペリジン、1-メチルピペリジン、ピペラジンおよびモルフォリンのような複素環式アミンから誘導される塩、および塩酸、

状の性質および重さにそして活性成分の性質に依存するけれども経口的、直腸、眼、肺、鼻、皮膚、局所または非経口的（皮下、筋肉内および静脈内を包含する）投与に対して適当な組成物を包含する。それらは通例単位使用形態で存在することができ、医薬技術においてよく知られているあらゆる方法によつて調製することができる。

静脈内投与用組成物を使用する用途に対して、適当な1日当りの使用量範囲は体重1kg当り式IおよびIAの化合物0.2~2.5mg（好ましくは2~15mg）であり、経口投与を使用する場合には適当な1日当りの使用量範囲は体重1kg当り式IおよびIAの化合物約1~60mg、好ましくは10~40mg/kgである。

喘息治療の場合に経口投与および吸入に適当な本発明の医薬組成物は各々活性成分の予め定量的量を含むカプセル剤、カシエー剤または錠剤、散剤または顆粒剤、または水性液体または非水性液体中の懸濁液または

特開258-21679(19)

懸濁液、酒石酸およびプロピオン酸のような医薬的に使用し得る酸から誘導される塩などを包含することを意味する。

式IおよびIAのオキセピンはPGF<sub>2α</sub>またはプロスタグランジン生合成中間体のような過度の望ましくない収縮作用が一因であるヒトまたは温血動物の疾病症状の治療および予防に有用である。特に喘息のようなアレルギー性症状の治療および制御に価値がある。

式IおよびIAの化合物の予防または治療投与量の大きさは勿論治療される症状の性質および重さでおよび式IおよびIAの特定化合物でおよび投与経路で変化する。一般に1日当りの投与量範囲は体重kg当り0.2~100mgの範囲内にある。

本発明の医薬組成物は活性成分として式IおよびIAの化合物からなり、医薬的に使用し得る担体および適宜他の治療成分を含有することもできる。組成物はあらゆる投与される場合において最も適当な経路は治療される症

態、懸濁液剤、水中油型乳剤または油中水型液体乳剤のような個々別々の単位として存在することができる。かかる組成物は医薬のあらゆる方法によつて調製することができるがすべての方法は1種またはそれ以上の必要な成分を構成する担体と活性成分を併用する段階を包含する。一般に組成物は活性成分を液体担体または微細固体担体またはその両方と均質にそして密に混和することによつて、次に必要ならば生成物を所望の形にすることによつて調製する。具体的には錠剤は適宜1種またはそれ以上の補助成分で圧縮または成型することによつて製造することができる。圧縮錠剤は結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤または分散剤と適宜混合した散剤または顆粒剤のような自由流れ形態の活性成分を適当な機械で圧縮することによつて製造することができる。成型錠剤は不活性液体希釈剤で濡らせた粉末状化合物の混合物の適当な機械で成型することによつて製造することがで

きる。望ましくは各錠剤は活性成分50～500mgを含有し、各カプセル剤またはカプセル剤は活性成分50～500mgを含有する。

本発明を実施するために出願人によつて企図された最良の方法は次の作業実施例で具体的に説明する。しかしながら添付された特許請求の範囲で述べたようにそれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ  
(b,e)-オキセピン-2-カルボン酸

工程A：メチルα-プロモ-ο-トルエート  
41g (0.3モル)のο-トルイル酸及び100ccの塩化チオニルの混合物を60～70℃で1時間加熱する。過剰の塩化チオニルをベンゼンと共に留去させる。残渣(酸クロライド)を60ccのベンゼンに溶解し、この溶液を迅速な滴下速度で300ccのメタノールに添加する。混合物を1時間攪拌後、溶媒を留去する。残渣(メチルエステル)を500ccの四塩化炭素に溶解する。59gのN-プロモサクシニミド(10%過剰を添加して7時間還流させる。混合物を冷却し、戸過し、戸液より溶媒を除去して黄色油にする。この粗製メチルα-プロモ-ο-トルエート(68g)を更に精製することなく次の工程に使用する。

工程B：ο-(p-プロモフェノキシ)メチル

#### 安息香酸メチルエステル

50%の油分散物の水酸化ナトリウム15.12g (0.315モル)をヘキサンで油がなくなるまで洗浄し、250ccのN,N-ジメチルホルムアミド中に懸濁させる。54.5g (0.315モル)のp-プロモフェノールを水素を発生させながら少しずつ添加する。ガスの発生が止まった後、メチルα-プロモ-ο-トルエート68g (0.3モル)のN,N-ジメチルホルムアミド50cc溶液を迅速な滴下速度で添加する。混合物を45分間攪拌し、3ℓの冷水中に注入する。固体を戸過し、より分離し、水洗乾燥を行い90gの粗製ο-(p-プロモフェノキシ)メチル安息香酸メチルエステルを得、これを更に精製することなく次の工程に用いる。

工程C：ο-(p-プロモフェノキシ)メチル  
安息香酸

工程Bからの粗製ο-(p-プロモフェノキシ)メチル安息香酸メチルエステル90g

を500ccのメタノール及び250ccの10%水酸化ナトリウム水溶液の混合物で還流させる。メタノールを蒸発させ、得られた水溶液を等容量の水で希釈する。濃塩酸で酸性にする。固体を戸別し、水洗後真空乾燥して目的生成物を得る(融点183～185℃)。

工程D：2-プロモ-6,11-ジヒドロ  
11-オキソジベンズ(b,e)-オキセピ  
ン

120gのο-(p-プロモフェノキシ)メチル安息香酸を0.5ccの三フツ化ホウ素(エーテル)錯体を含有する無水トリフルオロ酢酸500cc中で3 1/2時間還流させる。冷却後固体を戸別し、エーテルで洗浄して目的生成物を得る(融点136～139℃)。

工程E：2-シアノ-6,11-ジヒドロ  
11-オキソジベンズ(b,e)-オキセピ  
ン

43g (0.1488モルの2-プロモ-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b,e)-

・) オキセピン及び16g (0.178モル、2.0当量) のシアン化第一銅を150 cc のN, N-ジメチルホルムアミド中で24時間還流させる。100℃に冷却後攪拌しながら塩化第二鉄100gの5%塩酸水溶液140 cc の溶液に注加する。混合物を70℃で30分間保ち、冷却、濾過し固体を水洗する。固体を塩化メチレンに溶解しシリカゲルの短いカラムを通して再精製する(融点160~161℃)。

工程F: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, o) オキセピン-2-カルボン酸

2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, o) オキセピンを300 cc の37%塩酸水溶液及び300 cc の氷酢酸の混合物中で24時間還流させる。冷却後水で稀釈し固体を分別して目的生成物を得る(融点250℃、分解)。

#### 実施例2

せる。メタノールを真空除去する。残渣をベンゼンに溶解し、水、重炭酸水溶液、水で洗浄後無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を真空除去し、残渣油を蒸留して目的生成物を3-プロモ異性体と共に無色の油として得る(収量4.16g、沸点132~135℃/0.1mm)。油を1時間冷蔵庫中で冷やし固体を分離して1253gの白色固体を得る(融点42~46℃、主として5-プロモ異性体)。

工程C: 5-プロモ-α-フェノキシ-α-トルイル酸メチルエステル

5-プロモ-α-トルイル酸メチルエステル17.48g (0.0763モル) の四塩化炭素85ml溶液を14.26g (0.0801モル) のN-プロモ-サクシニミド及び152mgの過酸化ベンゾイルの混合物で30分間にわたって少しずつ処理する。得られる混合物を3時間加熱還流させる。室温まで冷却後サクシニミドを分別する。溶媒を真空除去してα,

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, o) オキセピン-9-カルボン酸

工程A: 5-プロモ-α-トルイル酸

140g (0.875モル) の臭素及び245gの鉄粉を氷浴中で冷却し9331g (0.7モル) のα-トルイル酸を15分間にわたって少しずつ添加する。反応フラスコを氷浴より取出し2時間攪拌する。得られたカユ状の固体を室温で一晩放置する。反応混合物を窒素でバージする。得られた固体ケーキを微粉末にすりつぶし、水、チオ硫酸ナトリウム液で洗浄した後乾燥し、目的生成物を3-プロモ異性体と共に得る(収量144.7g、融点112~148℃)。この生成物を更に精製することなく次の工程に用いる。

工程B: 5-プロモ-α-トルイル酸メチルエステル

54.30g (0.252モル) の5-プロモ-α-トルイル酸、400mlのメタノール及び5mlの濃硫酸の混合物を18.5時間還流さ

5-ジプロモ-α-トルイル酸メチルエステルを黄色残渣油として得る。7.18g (0.0763モル) のフェノール、85mlのジメチルフォルムアミド、31.63g (0.2289モル) の炭酸カリウム及び上記で得られたα, 5-ジプロモ-α-トルイル酸メチルエステルの混合物を55~60℃で2時間加熱する。混合物を冷却して350mlの水中に注加する。得られた油をエーテル中に抽出し、水洗して無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を真空除去し残渣油(24.51g)を一晩放置する。形成された混合物を多孔板上において分離する。この固体を石油エーテルで洗浄し、目的化合物を得る[収量13.33g、融点69.5~70.5℃、pmr(CDC1<sub>3</sub>), 3.90(3H, s, CH<sub>3</sub>O-), 5.40(2H, s, CH<sub>2</sub>O-)]。

工程D: 5-プロモ-α-フェノキシ-α-トルイル酸

13.33g (0.0415モル) の5-プロ

モ-α-フェノキシ-ο-ートルイル酸メチル  
エステルを水酸化ナトリウム 3.32 g (0.0  
830 モル) 水 23 ml 及びメタノール 200  
ml の溶液に添加し1時間加熱還流させる。メ  
タノールを真空除去する。残液を200 ml の  
水に溶解し濃塩酸でコンゴレッドの終点まで  
酸性化する。固体を別乾燥して目的生成物  
を得る(収量1202 g、融点160~163  
℃)。

工程 E: 9-ブromo-6, 11-ジヒドロ-11-オキソ  
11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン  
1.172 g (0.0381 モル) の5-ブ  
romo-α-フェノキシ-ο-ートルイル酸、70  
ml の無水トリフルオロ酢酸及び5 ml の酸フッ  
化ホウ素-エチルエーテル錯体の混合物を室  
温において2時間攪拌する。反応混合物を  
750 ml の氷水に注加する。固体を別乾燥  
して目的生成物を得る(収量10.70 g、融  
点101~104℃)。ヘキサンより再結晶  
させる(融点107.5~108.5℃、pmr

工程 G: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソ  
ベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボン  
酸

7.43 g (0.0316 モル) の6, 11-  
ジヒドロ-11-オキソジベンズ(b, e)  
オキセピン-9-カルボニトリル、130 ml  
の酢酸、13 ml の水及び13 ml の濃塩酸の混  
合物を156時間還流させる。反応液を冷却  
し固体を別乾燥する(収量6.20 g、融点  
264~269℃)。酢酸から再結晶させて  
目的生成物を得る(融点270.5~271.5  
℃)。

元素分析:

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> に対する計算値:

C 70.86; H 3.96

測定値:

C 71.08; H 4.24

### 実施例 3

6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-  
11-オキソジベンズ(b, e)オキセピン

特開昭58-21679(22)

(CDCl<sub>3</sub>) 5.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>O-) ]。

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrO<sub>4</sub> に対する計算値:

C 58.16; H 3.14

測定値: C 58.14; H 3.27

工程 F: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソ  
ジベンズ(b, e)オキセピン-9-カルボ  
ニトリル

9.13 g (0.0316 モル) の9-ブromo-  
6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベン  
ズ(b, e)オキセピン、6.03 g (0.0673  
モル) のシアン化第一銅及び32 ml のジメチ  
ルホルムアミドの混合物を激しく攪拌しなが  
ら還流させる。反応液を冷却し、45 ml のク  
ロロホルム、32 ml の飽和シアン化ナトリウ  
ム溶液及び32 ml の水の混合物と共に全固体  
が溶解するまで振とうする。有機層を分離し  
シアン化ナトリウム溶液及び水で洗浄する。  
無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を  
除去して目的生成物を得る(収量7.43 g、  
融点116~127℃)。

-9-カルボン酸

工程 A: メチル5-ブromo-α-(3-イソ  
プロピルフェノキシ)-ο-ートルエート

実施例 2 工程 B によつて調製されたメチル  
5-ブromo-ο-ートルエート 15 g (0.0655  
モル) の四塩化炭素 75 ml 溶液を少しずつ30  
分間にわたつて12.24 g (0.0688 モル)  
のN-ブromoサクシニミド 130 ml の過酸化  
ベンゾイルの混合物で処理する。得られた混  
合物を3時間加熱還流させる。室温に冷却後  
サクシニミドを別する。溶媒を真空除去し  
てα, 5-ジブromo-ο-ートルイル酸エステ  
ルを黄色残留油として得る。8.92 g (0.6  
55 モル) の3-イソプロピルフェノール、  
75 ml のジメチルホルムアミド、27.16  
g (0.1965 モル) の炭酸カリウム及び上  
記で得られたα, 5-ジブromo-ο-ートルイ  
ル酸メチルエステルの混合物を55~60℃  
で2時間加熱する。混合物を冷却して350  
ml の水中に注加する。得られた油をエーテル

中に抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を真空除去し、目的生成物を橙赤色残留油として得る〔収量2.3.7g、 $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$  1.23 (6H, d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、2.85 (1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、3.90 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}-$ )、5.40 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}-$ )〕。

工程B：5-ブromo- $\alpha$ -(3-イソプロピルフェノキシ)- $\alpha$ -トールイル酸

2.3.79g (0.0655モル)の5-ブromo- $\alpha$ -(3-イソプロピルフェノキシ)- $\alpha$ -トールイル酸メチルエステルを水酸化ナトリウム5.24g (0.1310モル)の水35ml及びメタノール315mlの溶液に添加する。3時間加熱還流後、メタノールを真空除去し、残留溶液を300mlの水で希釈する。エーテルで抽出し、水層を濃塩酸でコンゴレッド終点まで酸性化する。得られた油をエーテル中に抽出し、水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を真空除去して残留油(2.133

g)を一晩放置する。形成された固体を石油エーテルで洗浄し、目的化合物を得る。〔収量1.0.94g、融点103~122℃、 $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$  1.20 (6H, d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、2.82 (1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、5.47 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}-$ )、9.18 (1H, ブロード s,  $\text{COOH}$ )〕

工程C：9-ブromo-6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-11-オキシジベンズ〔b, e〕オキセピン

9.54g (0.0273モル)の5-ブromo- $\alpha$ -(3-イソプロピルフェノキシ)- $\alpha$ -トールイル酸、80mlの無水トリフルオロ酢酸及び5.7mlのフッ化ホウ素エチルエーテルを室温において2時間攪拌する。反応液を600mlの氷水中に注ぐ。得られた油をエーテル中に抽出し水洗後無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶媒を真空除去する。得られた油(8.96g)をベンゼン対シクロヘキサンの1:1混合物を溶離液として用いてシ

リカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して目的生成物を黄色残留油として得る。〔収量6.39g、ベンゼン-シクロヘプタン(1:1)を溶媒系とするシリカゲル上の薄層クロマトグラフにおいて単一スポット、 $R_f=0.33$ を示す、 $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$  1.20 (6H, d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、2.82 (1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、5.08 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}-$ )〕

工程D：6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-11-オキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボニトリル

8.39g (0.0253モル)の9-ブromo-6-11-ジヒドロ-3-イソプロピル-11-オキシジベンズ〔b, e〕オキセピン、4.83g (0.0539モル)のシアニ化第一銅及び30mlのジメチルホルムアミドの混合物を激しく攪拌しながら8時間還流させる。反応液を冷却し、36mlのクロロホルム、25mlの飽和シアニ化ナトリウム溶液及び25mlの水と共に全固体が溶解するまで固とうさせ

る。有機層を分離し、シアニ化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を真空除去し、得られた油をベンゼンを溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフにより得られた油(7.01g)を精製して目的生成物を得る。〔収量2.8g、融点101~108℃、ベンゼンを溶媒系とするシリカゲルの薄層クロマトグラフにおいて単一スポット、 $R_f=0.18$ を示す、 $\text{pmr}(\text{CDCl}_3)$  1.23 (6H, d,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、2.95 (1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、5.20 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}-$ )〕

工程E：6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-11-オキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸

2.8g (0.010モル)の6, 11-ジヒドロ-3-イソプロピル-11-オキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボニトリル、50mlの酢酸、5mlの水及び5mlの濃塩酸の混合物を140時間還流させる。反応

液を冷却し固体を分別して乾燥させる。(収量207g、融点202~204℃)。トルエンより再結晶させて目的生成物を得る。

(融点203~204.5℃)。

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> に対する

計算値: C72.96: H5.44

測定値: C73.16: H5.62

#### 実施例4

6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-9-カルボン酸

工程A: 5-ブロモ-α-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ο-トルイル酸メチルエステル

5-ブロモ-ο-トルイル酸メチルエステル15.0g(0.0655モル)の四塩化炭素75ml溶液を少しずつ30分間にわたって1283g(0.0721モル)のN-ブロモ-サクシニミド及び130gの過酸化ベンゾイルの混合物で処理する。得られた混合物を

ンジオキシフェノキシ)-ο-トルイル酸

16.07g(0.044モル)の5-ブロモ-α-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ο-トルイル酸メチルエステルを水酸化ナトリウム3.52g(0.088モル)の水24ml及びメタノール212mlの溶液に添加する。混合物を1時間加熱還流させる。メタノールを真空除去し残液を225mlの水に溶解する。濃塩酸でコンゴレッド終点まで酸性化させる。固体を分別して乾燥させる。(収量14.14g、融点167~177℃)。エタノール-水より再結晶させて黄褐色針状結晶として3gの生成物を得る。(融点177~180℃)

工程C: 9-ブロモ-6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン

11.0g(0.0313モル)の5-ブロモ-α-(3, 4-メチレンジオキシフェノキシ)-ο-トルイル酸、90mlの無水トリフ

#### 例58- 21679 (24)

3時間置流加熱する。室温に冷却後サクシニミドを分別する。溶液を真空除去しメチルα, 5-ジブロモ-ο-トルエートを黄色残留油として得る。9.05g(0.0655モル)の3, 4-メチレンジオキシフェノール、75mlのジメチルホルムアミド、27.16g

(0.1965モル)の炭酸カリウム及び上記で得られたα, 5-ジブロモ-ο-トルイル酸メチルエステルを55~60℃で2時間加熱する。混合物を冷却し350mlの水に添加する。得られた油をエーテル中に抽出し、水洗後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶液を真空除去して目的生成物をワックス状固体として得る(収量23.92g)。シクロヘキサンより再結晶して黄色針状結晶として純粋生成物を得る。[収量16.12g、融点93~98℃、pmr(CDCI<sub>3</sub>) 3.88(3H, s, CH<sub>3</sub>O-), 5.30(2H, s, CH<sub>2</sub>O-), 5.85(2H, s, OCH<sub>2</sub>O-)]

工程B: 5-ブロモ-α-(3, 4-メチレ

ルオロ酢酸及び6mlのフツ化ホウ素エチルエーテルの混合物を室温で23時間撹拌する。反応液を660mlの水に注ぎ、固体を分別して乾燥する(収量10.43g、融点148~172℃)。イソプロピルアルコールより再結晶させて黄褐色針状結晶として純粋生成物を得る。[融点178~180℃、pmr(CDCI<sub>3</sub>) 5.05(2H, s, CH<sub>2</sub>O-), 5.97(2H, s, OCH<sub>2</sub>O-)]

工程D: 6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-9-カルボニトリル

9.26g(0.0278モル)の9-ブロモ-6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン、5.23g(0.0584モル)のシアニ化第一銅及び33mlのジメチルホルムアミドの混合物を激しく撹拌しながら9時間加熱還流させる。反応液を冷却し、45mlのクロロホルム、32mlの飽和シアニ化ナトリウ



ム溶液及び32mlの水の混合物と共に全固体が溶解されるまで振とうさせる。有機層を分離し、シアン化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させる。溶液を真空除去して目的生成物を得る(収量7.76g、融点217~220℃)。酢酸より再結晶させて黄褐色のプリズム状結晶として純粋生成物を得る。[融点224~225℃、pmr(CDCI<sub>3</sub>) 5.03(2H, s, CH<sub>2</sub>O)、6.17(2H, s, OCH<sub>2</sub>O-)]

工程E: 6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-9-カルボン酸

4.98g(0.0178モル)の6, 11-ジヒドロ-2, 3-メチレンジオキシ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-9-カルボニトリル、90mlの酢酸、9mlの濃塩酸の混合物を74時間加熱還流させる。反応液を冷却し固体を別して乾燥する(収量3.45g)。この固体を水に懸濁させN-メ

固体を別分離しエタノールより結晶化させて目的生成物を得る(融点248℃、分解)。

#### 実施例6

9-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン

実施例2、工程Fのニトリル800mg、ナトリウムアジド293g及び塩化アンモニウム265mgを25mlのジメチルホルムアミド中で130~135℃で6時間加熱する。混合物を水及び過剰の炭酸ナトリウムで稀釈する。酢酸エチルで抽出し、水層を酸性化し、析出物を別分離して目的生成物を得る。

#### 実施例7

2-(3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-2-カルボ

11開略58- 21679 (25)

チルビペラジンで処理する。塩基不溶物を別除去し溶液を濃塩酸でコンゴレッド終点まで酸性化する。固体を別して乾燥させる。酢酸より再結晶により精製して生成物を得る(融点320~321℃)。

元素分析: C, H, O<sub>2</sub>に対する

計算値: C64.43; H3.38

測定値: C64.58; H3.53

#### 実施例5

2-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン

25g(0.106モル)の2-シアノ-8, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン、8.28g(0.127モル)のナトリウムアジド及び7.37g(0.138モル)の塩化アンモニウムの混合物を250mlのN, N-ジメチルホルムアミド中で140℃に27時間加熱する。冷却し、500ccの水で稀釈して20%塩酸水溶液で酸性化する。

#### クスアルデヒド

5.0gの2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン及び75% (v/v) 酢酸水溶液60ml中に含まれるラネ-ニツケル合金4.0gを還流点において1.5時間加熱する。室温にまで冷却し析出する。少量まで濃縮し、塩化メチレンで抽出を行う。抽出物を水及び重炭酸ナトリウムで中性になるまで洗浄する。中性抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固し、目的生成物を得る。

工程B: 2-アミノ-2-(6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[b, e]オキセピン-2-イル)アセトニトリル

5.85gの塩化アンモニウム、5.35gのシアン化ナトリウム、75mlの水酸化アンモニウム、100mlのアモニアで飽和されたエタノール及び12gの工程Aのカルボクスアルデヒドの混合物を室温で12時間攪拌する。反応液を300mlの水中に注加し、エー

テルで抽出する。抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固して目的生成物を得る。  
 工程C：2-アミノ-2-(6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-イル)アセタミド

工程Bのアミノアセトニトリル5.0gを濃塩酸30ml中で室温において30分間攪拌する。反応液を冷水酸化アンモニウム中にゆつくり注ぐ。混合物をエーテルで抽出して、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。抽出物を蒸発乾固させて目的生成物を得る。

工程D：2-(3-ヒドロキシ-1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-ジベンズ〔b, e〕オキセピン

工程Cのアセタミド1.365g、一塩化イオウ1.989g及びジメチルホルムアミド6mlの混合物を室温で一晩攪拌する。反応液を尹過し、次いで氷水(75ml)及び酢酸エチル(75ml)の間で分配を行う。有機層を尹

過分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。蒸発乾固して残液を200mlの沸騰エタノール中に溶解し、木炭で処理し、尹過する。25mlに濃縮し、固体を尹別して目的生成物を得る。(融点275~278℃)。

上記工程Aで用いられた2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代りに9-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを用いることにより対応する9-(3-ヒドロキシ-1, 2, 5-チアジアゾール-4-イル)-6, 11-ジヒドロキシ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンが得られる。

#### 実施例8

2-(4-ヒドロキシ-3-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン

工程A：4-(2-カルボキシベンジルオキシ)フェニル酢酸

15mlの40%水酸化ナトリウム水溶液と11.41gのp-ヒドロキシフェニル酢酸とを混合することによりp-ヒドロキシフェニル酢酸の二ナトリウム塩を調製する。混合物を蒸発乾固し、ベンゼンで処理して残留水を除去する。蒸発乾固して得られた固体残液を10gのフタライドと共に180℃において30分間、次いで210℃において25時間攪拌する。冷却して、300mlの水に溶解する。塩酸で酸性にし、析出物を尹別して目的生成物(クリーム状着色固体として得る(融点171~174℃、lit.181~183℃結晶化))。

工程B：6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-酢酸

工程Aのカルボキシベンジルオキシフェニル酢酸12gを加圧ビン内の50mlの無水トリフルオロ酢酸中に懸濁させ70~80℃で

225時間攪拌する。反応液を蒸発させてシロツブ状にする。これを50mlのテトラヒドロフランに溶解しpH8になるまで炭酸ナトリウムで処理する。15分間攪拌して5N HClで酸性にする。水で稀釈してエーテルで抽出を行う。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。濃縮乾固して、酢酸エチル/ヘキササンより再結晶させて目的生成物を得る。

工程C：6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-アセタミド

工程Bより得られた酸5.0g及び塩化チオニル40mlの混合物を20分間還流させる。30mlずつの四塩化炭素を用いて2回蒸発を行う。残液を20mlのテトラヒドロフランに溶解し、得られた溶液を冷却されて、攪拌された60mlのテトラヒドロフランアンモニア飽和溶液(水浴)に滴下する。そして同様に溶液中にアンモニアを通過させる。攪拌を室

温において更に15分間続ける。混合物を蒸発乾固させる。12 mlのエタノール及び60 mlの水の混合物を添加して懸濁液を30分間攪拌する。固体を分離し、水洗し、次いでエタノールで洗浄し、最後にエーテルで洗浄して目的生成物を得る。

工程D：2-(4-ヒドロキシ-9<sup>β</sup>-ピロリン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b,e〕オキセピン

工程Cのアミド5.118 g、シユウ酸ジエチル2.939 g、カリウム1-ブトキシド4.723 g及びジメチルホルムアミド40 mlの混合物を室温で6時間攪拌する。反応液を300 mlの水-水に注ぎ、300 mlの酢酸エチルで抽出する。6 N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出を行う。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。蒸発乾固させて残液を温かい水-ジオキサン中に溶解する。やゝ過剰の濃水酸化ア

シモニウムで処理し、固体を分別する。ジオキサンで洗浄後、乾燥させる。固体を水(400 ml)に懸濁させる。6 N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出を行う。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、約15 mlまで蒸発を行う。残液を沸騰するまで加熱し、1時間室温に放置する。固体を分別し、酢酸エチルで洗浄して目的生成物を得る(融点278~280℃、分解)。

#### 実施例9

9-(4-ヒドロキシ-9<sup>β</sup>-ピロリン-2,5-ジオン-3-イル)-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b,e〕オキセピン

工程A：2-フェノキシメチル-5-メチル安息香酸

1.0 gの6-メチルフタライド及び0.64 gのナトリウムフェノレートを200~210℃の温度で1時間攪拌する。反応液を冷却し

水に溶解する。5%の塩酸で酸性にして、エーテルで抽出を行う。蒸発乾固し、残液をシリカゲル上でクロロホルム/メタノール(50:1)で分離させてクロマトグラフを行う。溶離液を蒸発乾固し、残液を酢酸エチル/ベンゼンより結晶化させて目的生成物を得る。

工程B：9-メチル-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b,e〕オキセピン

工程Aのフェノキシメチル安息香酸0.2 g塩化チオニル1 ml、乾燥ベンゼン10 mlを混合する。1時間還流した後、真空中で濃縮乾固させる。残液を10 mlの乾燥L、2-ジクロロエタンに溶解し、氷浴中で攪拌させながら無水塩化アルミニウム0.3 gを添加する。10分後に反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し水洗して硫酸マグネシウム上で乾燥させる。濃縮乾固し、残液をクロロホルムで分離しながらシリカゲル上でクロマトグラフを行う。溶離液を濃縮乾固してヘキサンより結晶化させて目的生成物を得る。

工程C：9-ブロモメチル-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b,e〕オキセピン

工程Bの9-メチル化合物20 gの1,2-ジブロモエタン5 mlの攪拌されて照射された(タングステンランプ)溶液に臭素1.7 gの1,2-ジブロモエタン5 ml溶液を1時間に亘つて150℃で滴下する。反応混合物を冷却し、氷水に注ぎ、水で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮乾固し、残液をイソプロピルエーテルより結晶化させて目的生成物を得る。

工程D：9-シアノメチル-6,11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b,e〕オキセピン

工程Cのブロモメチル化合物6.4 gをジメチルホルムアミド75 ccに溶解し、2.95 gのシアニ化ナトリウムを添加する。混合物を室温において1.5時間攪拌する。600 ccの水で希釈を行い、3回エーテルで抽出を行う。

有機抽出物を合体して水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除去して固体残渣を得る。ヘキサン中で粉砕を行い、固体を篩過により回収する。

工程E：6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-酢酸

工程Dのニトリル20gを30ccの20%水酸化ナトリウム溶液及び30ccのエタノール混合物中で4時間還流させる。アルコールを除去して酢酸エチルで洗浄し水相を塩酸で酸性にする。析出物を分別し水洗乾燥する。

工程F：6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-アセタミド

工程Eの酸5.0g及び塩化チオニル4.0mlの混合物を20分間還流させる。真空下に蒸発乾固させ、30mlずつの四塩化炭素を用いて2度蒸発を行う。残渣を20mlのテトラヒドロフランに溶解し、この溶液を冷却され、攪拌された60mlのテトラヒドロフランアンモニア飽和溶液（氷浴）に滴下する。そし

て同時に、アンモニアを溶液を通して通させる。室温において、更に攪拌を15分間続ける。混合物を蒸発乾固し、12mlのエタノールと60mlの水の混合物を添加し、懸濁液を30分間攪拌する。固体を分離し、水、次いでエタノール、最後にエーテルで洗浄し目的生成物を得る。

工程G：2-(4-ヒドロキシ-4'-ピロリン-2, 5-ジオン-3-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン

工程Fのアミド5.118g、シユウ酸ジエチル2.939g、カリウムパーボトキシド4.723g及びジメチルホルムアミド40mlの混合物を室温において6時間攪拌する。反応液を300mlの氷水中に注ぎ、300mlの酢酸エチルで抽出を行なう。6N塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出を行う。飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して乾燥させる。蒸発乾固して、残渣を温かいジオキサンに溶解さ

せる。やゝ過剰のアンモニアで処理し、固体を分別する。ジオキサンで洗浄して乾燥させる。生成物を水に懸濁させ、6N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出を行う。抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発を行つて目的生成物を得る。

#### 実施例10

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸メチルエステル

工程A：9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸5.16gを100ccのクロロホルム及び50ccの塩化チオニル中に溶解し、混合物に1.0ccのジメチルホルムアミドを添加する。混合物を室温において72時間放置する。混合

物を蒸発乾固させて目的酸クロライドを得る。

工程B：6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸メチルエステル

工程Aの酸クロライド2.0gを1.0ccのメタノール及び4ccのピリジンを含むテトラヒドロフラン20cc中に溶解する。混合物を室温において24時間放置し、次いで蒸発乾固させる。残渣を1:4のエーテル/ヘキサンに溶解しシリカゲルを通して篩過させる。篩液を蒸発乾固して目的生成物を得る。

実施例16の方法を用い、工程Bのメタノールの代わりに、例えば、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール及び2-ブタノールのような別の低級アルカノールを用いて対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸の低級アルキルエステルが得られる。

#### 実施例11

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベン

ズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボン酸メ  
チルエステル

実施例10の工程Aの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-9-カルボン酸の代りに6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボン酸を用いて実施例10の方法を繰返して目的生成物を得る。必要に応じて、例えばエタノール、2-プロパノール、ブタノール及び2-ブタノールのような他の低級アルカノールを工程Bのメタノールの代りに用いることにより対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボン酸の低級アルキルエステルが得られる。

実施例12

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボキサミド

工程A: 2-クロロカルボニル-6, 11-

mlの水の混合物を残液に添加し、室温において更に30分間撹拌する。固体を分別し、水次いでエタノール、更にエーテルで洗浄する。真空中で乾燥させて目的生成物を得る。

同様にして、工程Aの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボン酸の代りに6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-9-カルボン酸を用いることにより6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-9-カルボキサミドが得られる。

実施例3

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-N-メチルカルボキサミド

6.0gの2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピンを塩化メチレン100ml中のメチルアミン4gに0-5℃において添加する。

ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン

5gの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボン酸及び40mlの塩化チオニルの溶液を20分間加熱還流させる。反応液を真空中に蒸発乾燥させる。蒸発は30mlずつの四塩化炭素を用いて2度繰返される。残渣をジイソプロピルエーテルより結晶化させて目的生成物を得る。

工程B: 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-カルボキサミド

工程Aの酸クロライドを20mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解し溶液を撹拌しながら冷却された(氷浴)60mlのテトラヒドロフランのアモニア飽和溶液に滴下する。同時に反応液中には15分間アモニアを通じる。室温において更に15分間撹拌後、反応液を蒸発乾燥する。12mlのエタノール及び60

13mlのトリエチルアミンを10分間に亘つて添加した後、反応液を室温において一晩撹拌する。反応液を水で抽出し、有機層を乾燥して蒸発乾燥する。200:20のトルエン/ジオキサンの溶液で分離させてシリカゲル上でクロマトグラフを行う。分離液を蒸発乾燥し、メタノールより残渣を再結晶させて目的生成物を得る。

上記で用いたメチルアミンの代りに別のN-低級アルキルアミン、例えばエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミンなどあるいはN, N-ジ-低級アルキルアミン、例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミンなどを用いる他は同様にして対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b. e.〕オキセピン-2-N-低級アルキルカルボキサミドあるいは2-N, N-ジ-低級アルキルカルボキサミドが得られる。又、上記で用いた2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒ

ドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代りに9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを用いることにより対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボキサミド、9-N-低級アルキルカルボキサミド及び9-N, N-ジ-低級アルキルカルボキサミドが得られる。

更に又、同様にして、例えばグリシン、バリン、ロイシン、イソロイシンなどのカルボキシ低級アルキルアミンあるいは、例えばN-メチルグリシン、N-プロピルロイシン、N-ブチルイソロイシンなどのそのN-低級アルキル誘導体を置換することによつて対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9 (又は2)-カルボキシ低級アルキルカルボキサミドあるいはそのN-低級アルキル誘導体を得られる。

#### 実施例 14

ールから再結晶化させ目的生成物を得る。

上記で用いたメタンスルホンアミドの代りに別の低級アルキルスルホンアミドなど、例えばエタンスルホンアミド、プロパンスルホンアミド、ブタンスルホンアミドなどを用いる他は同様にして対応するN-低級アルキルスルホニル6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボキサミドが得られる。又、上記で用いた6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸の代りに6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボン酸を用いることにより対応する6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-N-低級アルキルスルホニルカルボキサミドが得られる。

#### 実施例 15

N-3-メチル-2-チアゾリジニリジン  
6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ

N-メタンスルホニル6, 11-ジヒドロ-  
11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン  
-2-カルボキサミド

5.0 gの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を50 ccの塩化チオニル中で15分間加熱還流した後、過剰の塩化チオニルを除去する。残液を少量のベンゼンを用いて2回蒸発させる。得られる酸クロライドを塩化メチレン100 ml中のメタンスルホンアミド4.0 gに0~5℃において添加する。15 mlのトリエチルアミンを10分間に亘つて滴下する。混合物を室温において一晩攪拌する。反応液を100 ccの0.5 N水酸化ナトリウムで抽出し、アルカリ性抽出物をエーテルで洗浄し、6 N塩酸で酸性にする。固形分を分別し真空中で水酸化カリウム上で乾燥させる。200:20:3のトルエン/ジオキサン/酢酸で蒸離させてシリカゲル上でクロマトグラフを行う。蒸離液を蒸発乾固させ、残液をメタノ

〔b, e〕オキセピン-2-カルボキサミド

1.041 gの6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を15 ccの塩化チオニル中で30分間還流させる。反応液より揮発分を除去して乾固し、残液を25 ccの塩化メチレンに溶解する。2-イミノ-3-メチルチアゾリジン1.0 gの塩化メチレン10 ccの溶液を添加する。室温で30分間攪拌後、水を添加する。更に10分間攪拌を続ける。有機相を分離して水洗し、硫酸ナトリウム上で一晩乾燥させる。揮発分を除去して乾固させる。残液をエーテル中で次いでメタノール中で攪拌粉砕する。得られた固体を20%酢酸エチルを含むベンゼンで蒸離させてシリカゲル上でクロマトグラフを行う。蒸発乾固させて目的生成物を得る(融点168~169℃)。

#### 実施例 16

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ  
〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸-

β-ヒドロキシエチルエステル

2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.0 g の塩化メチレン 50 cc の溶液を攪拌させ、これにエチレングリコール 3 g を添加し混合物を室温で 18 時間攪拌する。溶液及び過剰のエチレングリコールを高真空下 (0.1 mm) において留去する。残液を 10 多の酢酸エチルを含むベンゼンで留去させてシリカゲルカラム (100 g) 上でクロマトグラフを行つて目的生成物を得る。

エチレングリコールの代わりにトリメチレングリコール及び 1, 4-ブタンジオールなどの別の低級アルキルジオールを用いる他は同様にして対応するヒドロキシル低級アルキルエステルが得られる。又、上記で使用された 2-クロロカルボニル 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代りに 9-クロロカルボニル 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オ

キセピンより対応するヒドロキシル低級アルキル 9-カルボキシレートエステルが得られる。

実施例 176, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-9-カルボニル-β-ジメチルアミノエチルエステル

実施例 10 の工程 A で作られた 9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.0 g を攪拌しながら無水テトラヒドロフラン 10 cc 中に溶解させ 2 ml の N, N-ジメチルエタノールアミンを添加する。室温において 18 時間攪拌後、混合物を蒸発乾燥させる。残液をエーテルと稀塩酸の間で分配を行い水層を分離する。この水層をアンモニア水で塩基性にして酢酸エチルで抽出を行う。有機層を留去し、残液をシリカゲル上で 90 多クロロホルムメタノール溶液を用いて溶離し、クロマトグラフ分析を行い目的生成物を得る。

N, N-ジメチルエタノールアミンの代り

に別の N, N-ジ低級アルキルアミノ低級アルカノール例えば、ジメチルエタノールアミン、ジエチルエタノールアミン、3-N, N-ジメチルアミノプロパン-1-オール、4-N, N-ジエチルアミノブタン-1-オールなどを用いる他は同様にして対応する N, N-ジ低級アルキルアミノ低級アルキルエステルが得られる。又、上記で用いた 9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代りに 2-クロロカルボニル 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを用い、ことにより N, N-ジ低級アルキル 2-カルボキシレートエステルが得られる。

実施例 18N-カルボキシ低級アルキル 6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボキサミド

1.0 g の 2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕

オキセピンを 2.0 g のグリシンを含有する 20 cc の酢酸エチル中で 5 時間還流させる。混合物を蒸発乾燥させて固体残液に 30 cc の水を添加し、室温で 1 時間攪拌を行う。固体を別し、エタノールより結晶化させて目的生成物を得る。

グリシンの代わりにアラニン又はバリンのような別のアミノ酸を用いる他は同様にして対応する 2-カルボキシル低級アルキルカルボキサミドが得られる。

又、上記で用いた 2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代りに 9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを用いることによつて対応する 9-カルボキシ低級アルキルカルボキサミドが得られる。

実施例 196, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボニル-

μ-カルボキシエチルエステル

1.0 g の 2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを 20 cc のテトラヒドロフランに溶解し 1.0 g の μ-ヒドロキシプロピオン酸のナトリウム塩を添加する。混合物を室温で 18 時間攪拌する。濾過を行い、濾液を蒸発乾固する。固体残液をエタノールから再結晶させて目的生成物を得る。

μ-ヒドロキシプロピオン酸ナトリウム塩の代わりに、例えば、ヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ酪酸などのアルカリ金属塩のような別のヒドロキシ低級アルカン酸塩を用いる他は同様にして対応するカルボキシ低級アルキル-2-カルボキシレートエステルが得られる。又、2-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの代わりに 9-クロロカルボニル-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを用いることにより対

応するカルボキシ低級アルキル-9-カルボキシレートエステルが得られる。

実施例 20

2-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕オキセピン

1 g の 2-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンを 100 cc の無水エタノール中に懸濁させ、過剰のホウ水素化ナトリウムを分割添加する。得られた溶液を水で稀釈し炭酸で酸性化する。固形分を濾別し、酢酸エチルより再結晶させて目的生成物を得る（融点 335℃）。

実施例 21

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸 8

g を 1 cc の硫酸を含有するエタノール 600 cc 中で 19 時間還流させる。冷却後固形分を濾別して目的生成物を得る（融点 130 ~ 131℃）。

更に追加産物を得るために過剰の重炭酸ナトリウムを濾液に加え、蒸発乾固してクロロホルムで抽出する。

実施例 22

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程 A : 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル 4.4 g を加温しながら 500 cc のメタノール中に溶解させる。過剰のホウ水素化ナトリウムを分割添加する。混合物を蒸発乾固させて残液を水及びクロロホルム間に

分配する。有機相を分離し蒸発を行って目的生成物を得る。

工程 B : 6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル 900 mg を 20 cc のテトラヒドロフランに溶解する。20 cc の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を添加する。室温で 48 時間攪拌する。水で稀釈後エーテルで抽出を行う。水性部分を塩酸で酸性化しエーテルで抽出を行う。有機相を蒸発させて目的生成物を得る（融点 275℃、分解）。

実施例 23

6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル 314 g 及び塩化チオニル



15 cc を10分間還流させる。過剰塩化チオニルを蒸発させる。塩化チオニルの微量分をベンゼンと共に蒸留させて除去することにより目的生成物を得る(収量3.35g、100%)。

#### 実施例 24

6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程 A: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル 1.4g を6 ccの塩化チオニル中で10分間還流させる。過剰の塩化チオニルを留去し得られたクロロ中間体を14 ccのN, N-ジメチルホルムアミド中に溶解する。5.82gのメタンサルフィン酸ナトリウム塩(10%過剰)を添加する。室温において5日間攪拌する。水で稀釈後、固形分をろ

ろ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを添加し、メタンチオールを引続き吹込みながら室温で20分間攪拌する。メタンチオールの添加を停止して攪拌を室温で2時間続ける。反応液を500 ccのエーテルで稀釈し、100 ccの5%水酸化カリウム水溶液で2回洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧乾固して目的組成物を得る(収量8.49g、95%)。

工程 B: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程 A のスルフィドエステル 4.0g をメタノール 25 ml、テトラヒドロフラン 25 ml 及び 40% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml の混合物に懸濁させ窒素雰囲気下に20分間還流させる。室温まで冷却し、氷1に添加する。濃塩酸で酸性にして300 mlの塩化メチレンで2回抽出を行う。抽出液を合わせて飽和塩

1140858-21679(33)

別する。15 ccのベンゼンより結晶化させて目的生成物を得る(収量1.18g、68.6%)。

工程 B: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルホニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程 A のエステル 1g 及び 40 cc の 1N 水酸化ナトリウム溶液を15分間還流させる。蒸発乾固させて残液を水に溶解させる。水性塩酸で酸性にし、固形分をろ別して目的生成物を得る(融点251℃、分解)。

#### 実施例 25

6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程 A: 6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

メタンチオールを40 mlの乾燥ジメチルホルムアミドを通して約10分間溶液が飽和になるまで吹込む。8.6gの6, 11-ジヒド

ロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを添加し、メタンチオールを引続き吹込みながら室温で20分間攪拌する。メタンチオールの添加を停止して攪拌を室温で2時間続ける。反応液を500 ccのエーテルで稀釈し、100 ccの5%水酸化カリウム水溶液で2回洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧乾固して目的組成物を得る(収量8.49g、95%)。

工程 A のメタンチオールの代わりに、例えばエタンチオール、プロピルチオール、イソプロピルチオール、n-ブチルチオールなどの他の低級アルキルチオールを用いることにより対応する11-低級アルキルチオ化合物が得られる。又、上記において用いられた6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルの代わりに9-メチルカルボン酸エステルを用いることにより対応する9-カルボン酸が得られる。

#### 実施例 26

6, 11-ジヒドロ-11-メチルスルフィニルジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

6, 11-ジヒドロ-11-メチルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン

酸380mgを盛めながら38mlの水酢酸中に溶解する。反応液を40℃の油浴内に入れ30多過酸化水素を1.5ml添加する。混合物を40℃において3½時間、溶液が透明になるまで攪拌する。300mlの水で稀釈し析出物を分別して目的生成物を得る。

実施例27

6, 11-ジヒドロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロジベンズ(b, e)

オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

4.4gの6, 11-ジヒドロ-11-ヒドロキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを20mlの塩化チオニルと共に10分間還流させる。過剰塩化チオニルを留去し、残液を30mlのジメチルホルムアミドに溶解する。この混合物をカリウムtert-ブトキシド3.4gのメタンチオールで飽和されたジメチルホルムアミド75mlの溶液に添加する。室温で24時間攪拌し、

水で稀釈してエーテルで抽出を行う。蒸発乾固してシリカゲル上でトルエンで溶解してクロマトグラフを行う。溶解液を蒸発乾固して油状の目的生成物を得る(収量303g、84%)。

工程B: 6, 11-ジヒドロジベンズ(b, e)

オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル1.4gを15mlのエタノールに溶解し、15mlの20多水酸化ナトリウム水溶液を添加する。スチーム浴上で完全な溶液が得られるまで静かに加熱する。蒸発乾固後に水に溶解させる。濃塩酸で酸性にして析出物を分別する。メタノールから結晶させて目的生成物を得る(融点240~244℃)。

実施例28

6, 11-ジヒドロ-11-メトキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-メトキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カル

ボン酸メチルエステル

0.415gのカリウムtert-ブトキシド5mlのメタノール及び5mlのジメチルホルムアミドを混合し、混合物を6, 11-ジヒドロ-11-クロロベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル1.07gのジメチルホルムアミド40mlの溶液に添加する。室温で3日間攪拌を行う。水で稀釈後エーテルで抽出を行う。蒸発乾固してシリカゲル上でベンゼンを溶解溶媒として用いてクロマトグラフを行い目的生成物を得る。

工程B: 6, 11-ジヒドロ-11-メトキシジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル695mgを15mlのメタノールに溶解する。20多水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加して10分間還流させる。200mlの水で稀釈してエーテルで抽出を行う。水性部分を濃塩酸で酸性にしてエーテル中に抽出を行う。蒸発乾固してメタノールよ

り結晶化させて目的生成物を得る(融点185℃分解)。

実施例29

6, 11-ジヒドロ-11-フェニルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸

工程A: 6, 11-ジヒドロ-11-フェニルチオジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

0.5gの炭酸カリウムを5mlのジメチルホルムアミドに懸濁させてなる70℃の懸濁液に0.12mlのベンゼンチオールを添加する。窒素雰囲気下に10分間攪拌を行う。0.27gの6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ(b, e)オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを添加して15分間攪拌を行う。水で稀釈後エーテルで抽出を行う。抽出液を5多水酸化カリウム水溶液で洗浄し、更に飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、蒸発乾固して

目的生成物を得る（収量0.226g）。

工程B：6, 11-ジヒドロ-11-フェニルチオジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル650mgを15mlのメタノールに溶解する。20%水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加して10分間還流させる。200mlの水で稀釈してエーテルで抽出を行う。水性抽出液を濃塩酸で酸性にしてエーテル中に抽出を行う。蒸発乾固してメタノールより結晶化させて目的生成物を得る。

#### 実施例30

6, 11-ジヒドロ-11-(1-イミダゾリル)ジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程A：6, 11-ジヒドロ-11-(1-イミダゾリル)ジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メ

244~255℃で分解）。

#### 実施例31

6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

235gの6, 11-ジヒドロ-11-クロロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを20mlのホルムアミドに添加する。混合物を110℃において3時間加熱撹拌する。室温に冷却し、水で稀釈して固形分を別分離して目的生成物を得る（収量218g、90%）。

#### 実施例32

6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

600mgの6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを20mlのジ

チルエステル4.0gをイミダゾール2.0gのジメチルホルムアミド10mlの78℃の溶液に添加する。室温雰囲気下に1時間撹拌を行う。室温まで冷却して15mlの水に注加する。125mlのエーテルで2回抽出を行う。エーテル抽出液を合わせて50mlの水で2回及び25mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。無水硫酸ナトリウム上で乾燥を行い、蒸発乾固して目的生成物を得る（収量3.12g）。  
工程B：6, 11-ジヒドロ-11-(1-イミダゾリル)ジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程Aのエステル3.1gを60mlのメタノール及び60mlのテトラヒドロフランの混合物中に溶解する。60mlの5%水酸化カリウム水溶液を添加して混合物を室温雰囲気下に70℃において5時間加熱する。反応液を氷上に注ぎ、濃塩酸でpH5に酸性化する。固形分を別し、水洗して60℃において真空下で2時間乾燥させ目的生成物を得る（融点

添加する。混合物を40℃において18時間加熱撹拌する。蒸発乾固後、残液をテトラヒドロフラン中で粉砕する。固形分を別し、水に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にする。エーテル中に抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発する。溶液中にガス状の塩化水素を15分間吹込み固形分を分離する。テトラヒドロフラン中で粉砕し、蒸発を行って目的生成物を得る（融点224℃、分解）。

#### 実施例33

6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸塩

340mgの6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル、10mlのジオキサン及び10mlの濃塩酸を100℃において5時間一緒に加熱する。蒸発乾固して残液を氷に溶解し、バイオラッド(Bio-Rad)

AG-50W-X8樹脂(スルホン酸型)を通過させる。10%の水酸化アンモニウム溶液で溶離して酸を採集する。蒸発乾固して残渣をテトラヒドロフランに溶解し、塩酸水溶液で酸性にする。蒸発乾固してメタノール/エタノールから再結晶させて目的生成物を得る(融点245℃、分解)。

#### 実施例34

6, 11-ジヒドロ-11-ホルムアミドジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

1.77g(5ミリモル)の6, 11-ジヒドロ-11-アミノジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸の5mlの90%ギ酸中の混合物に1.5gの無水酢酸-ギ酸を10℃において攪拌しながら添加する〔無水酢酸-ギ酸はL.ムラマツらの方法(日本化学会誌38, 244, 1965年)によつて作られる〕。1時間後混合物を室温まで温め、3時間攪拌を継続する。揮発分を真空蒸発させて

工程B：11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル450mgを20mlのエタノールに溶解し、20mlの5%水酸化ナトリウム水溶液を添加する。室温において1時間攪拌する。アルコールを留去し、残留ナトリウム塩溶液を40mlの水で希釈する。氷浴中で冷却し5N塩酸で酸性にする。固形分を分別分離して乾燥させる(収量250mg)。ベンゼンより再結晶させて目的生成物を得る(収量200mg、融点258℃)。

#### 実施例36

11-メチレン-6, 11-ジヒドロベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程A：11-メチレン-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

目的生成物を得る。

#### 実施例35

11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程A：11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステル

268mg(1ミリモル)の6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を15mlのテトラヒドロフランに溶解する。メチルヨウ化マグネシウムのエーテル溶液を少しずつ薄層クロマトグラフにより出発カルボン酸が微量になることが示されるまで添加する。赤色溶液を赤色が消えるまで稀塩酸水溶液で酸性にする。エーテルで抽出を行つて有機層を分離してシリカゲル上で5%酢酸エチル/ベンゼンで溶解させてクロマトグラフを行い目的生成物を得る。

1gの11-ヒドロキシ-11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸メチルエステルを少量のp-トルエンスルホン酸結晶を含有するベンゼン100mlに10分間で溶解させる。反応液を蒸発乾固させて目的生成物を得る。  
工程B：11-メチレン-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

上記工程Aの残渣を40mlのエタノール中に温めながら溶解する。冷却して40mlの20%水酸化ナトリウム溶液を添加する。2時間放置してアルコールを留去す。水で希釈後5N塩酸で酸性にする。固形分を分別分離して、乾燥し、目的生成物を得る(収量850mg)。エタノールより再結晶させて精製する(融点255~257℃)。

#### 実施例37

11-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

5.14 g の 11-メチレン-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸を 150 ml のエタノール中に溶解する。100 mg の 5-パラジウム-炭素触媒を添加する。20 psi (約 1.4 気) において水素添加を 30 分間行う。濾過を行い、濾液を蒸発乾燥させる。残渣をインプロパノールより再結晶させて目的生成物を得る (収量 3.65 g、融点 224 ~ 226 °C)。

#### 実施例 38

6, 11-ジヒドロ-11-エチリデンジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

工程 A: 2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-エチリデンジベンズ〔b, e〕オキセピン

2.36 g のエチルトリフエニルホスホニウムブロマイドを 200 ml の乾燥テトラヒドロフラン中に懸濁させ、2.4 ml の n-ブチルリチウムのヘキサン溶液を攪拌しながら室温

で 2 時間攪拌を続け、次いでドライアイス浴内で -70 °C に冷却する。1.0 g の 2-シアノ-6, 11-ジヒドロ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンの乾燥テトラヒドロフラン 75 ml 溶液を 30 分間に亘って滴下する。攪拌を -70 °C において 30 分間続け室温まで温め更に一晩窒素雰囲気下に攪拌を続ける。反応液を 400 ml のエーテルに注ぎ、濾過して濾液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させる。残渣をシリカゲル上で 5-酢酸エチルのヘキサンで溶離させてクロマトグラフを行い、最終生成物を得る (5.73 g)。

工程 B: 6, 11-ジヒドロ-11-エチリデンジベンズ〔b, e〕オキセピン-2-カルボン酸

2.8 g の工程 A のニトリル、50 ml の酢酸及び 5 ml の水及び 5 ml の濃塩酸の混合物を 140 時間還流させる。反応液を冷却し、固

形分を分別分離して乾燥させる。トルエンより再結晶化させて目的生成物を得る。

工程 A で用いたエチルトリフエニルホスホニウムブロマイドの代りに別の低級アルキルトリフエニルホスホニウムブロマイド、例えばプロピル、イソプロピルあるいは n-ブチルトリフエニルホスホニウムブロマイドあるいはベンジルあるいは環置換ベンジルトリフエニルホスホニウムブロマイドなどを用いることにより対応する 11-低級アルキリデンあるいは 11-ベンジリデン誘導体を得られる。又、対応する 9-シアノ-11-オキソジベンズ〔b, e〕オキセピンが出発物質として用いられる場合には対応する 9-カルボン酸が得られる。これらの化合物を次いで上記の如く還元することにより対応する 11-低級アルキルあるいは 11-トルイル誘導体を形成することができる。

本発明は前記明細書中において、本明細書中に開示されるオキセピンの過剰を望ましく

ないプロスタグランジン及びプロスタグランジン生合成中間体及び特に喘息の過剰を望ましくない収縮性の活動によつて特徴づけられるヒト及び温血動物の病態の治療及び抑制における用途について説明を行ったが、収縮性プロスタグランジン類の慢性阻害的肺病 (例えば喘息) への関与の外にプロスタグランジン類はその他のアレルギー性状態ならびに炎症、下痢、高血圧、アングナ、血小板凝集、大脳けいれん、早期流産及び月経不順などにも役割を演ずることは当業者の周知のことである。又、本発明のオキセピン類は強力な血小板凝集を阻止する TXA<sub>2</sub> 生合成防止剤であり、アテローム性動脈硬化及び心筋梗塞のような病態においても重要である。本出願人は茲に開示され、特許請求されているオキセピンのこれらの病態への適用は本願によつて開示されている発明の自明の均等物であり、本願発明の範囲内に含まれるものと考えている。本出願人が発明と考えている主題及び茲に

特許請求されている主題は、特に特許請求の  
範囲において指摘され明確に記載されている。

特開昭58-21679 (38)

出 願 人 : メルク エンド カムパニー  
インコーポレーテッド

代 理 人 :	岡	部	正	
	安	井	幸	
	栗	林		
	倉	持		